世界经典医学名著译丛

世界标准内科学教科书

# 西氏内科学

# CECIL
## TEXTBOOK OF MEDICINE

原 著 [美] Lee Goldman, Dennis Ausiello

总主译 王贤才

第22版（中）

世界图书出版公司

策　　划 / 张栓才
责任编辑 / 王梦华　任卫军
封面设计 / Look.Book飞洋设计机构

世界标准内科学教科书

# 西氏内科学

CECIL
TEXTBOOK OF MEDICINE

第22版

ISBN 978-7-5062-7558-3

定价：1980.00元（全3册）

本书译自原版Cecil Textbook of Medicine.22/E.并由Elsevier授权出版

ELSEVIER
爱思唯尔

# 西氏内科学

第22版

中

# 中 册 目 录

## 卷 XII 胃肠疾病

## 卷 XIII 肝脏、胆囊和胆管疾病

## 卷 XIV 血液病

## 卷XV 肿瘤学

# 卷 XVI　代谢病

# 卷 XVII 营养性疾病

## 卷 XVIII 内分泌疾病

## 卷 XIX 妇女保健

## 卷 XX　骨和骨矿物质代谢病

# 卷 XXI　变应和临床免疫学

# 第 130 章

# 胃肠病总论

Don W. Powell

## 流行病学

胃肠道和肝脏疾病约占美国全部疾病负荷的10%。每年因消化系统疾病而到门诊就医的超过5000万人次,住院亦近1000万人次。结肠直肠癌(第200章)是男子和妇女第二位最常见癌症,如把所有胃肠道癌瘤都算上,则胃肠道癌症数超过任何脏器系统而居于首位。

胃肠病费用决定于它的患病率、直接费用(专业费,住院费,药费)和间接费用(缺勤时间)。发生最多的胃肠病是非食源性感染和食源性疾病(二者合计,每个美国人每年不只发生一次)(第323章),胃食管反流病(gastroetophageal reflux disease,GERD)(第136章),胆囊病(第158章),肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)(第135章),以上各项,在美国群体中的发生率都在10%以上。费用最高的疾病(总费用2000美元)是GERD(101亿美元),胆囊病(65亿美元),结肠直肠癌(53亿美元),消化性溃疡病(34亿美元;第138章),憩室病(27亿美元;第143章)。最后,胃肠病整体约占美国每年总死亡率的10%。

## 胃肠道概述

胃肠道的主要功能是在食物由口腔向结肠机械性移动的过程中,处理和吸收营养素,未吸收废物即储存在结肠,以备排出。上皮吸收过程和平滑肌收缩功能失常,是胃肠道主要病理改变。胃肠道的上皮衬里,总面积超过网球场,与外界环境中的食物、废物和外来生物体(xenobiotics)以及肠道微生物群等相互作用。健康状况时上皮能吸收液体、电解质和营养素,病变时则可分泌大量液体和电解质。上皮细胞更新迅速,因其寿命只有3~7日,故环境因素能与基因相互作用,导致肿瘤的发生。胃肠道最常见疾病中,有些是由激素分泌、旁分泌介质(paracrine mediators)和肠神经系统调控的整合功能(integrated function)的紊乱。不过胃肠道这种神经内分泌调控失常,引起的综合征(如IBS和非溃疡性消化不良〈non-ulcer dyspepsia〉)远多于有明确解剖学含义的疾病实体。

但是把胃肠道只看作有上皮衬里的肌性管道的观点则是错误的。肠神经系统拥有的神经元数在1000~10 000万之间,相当于脊髓中神经元的总和。如果把所有肠内分泌细胞都放进一个脏器里,也许将是人体最大的内分泌腺。胃肠道的免疫细胞,构成胃肠相关性淋巴系统(gastrointestinal-associated lymphoid system,GALT),是人体最大的免疫器官。通过以上3种系统,可以对这个复杂器官功能实施平稳的整合,但它们也能发生功能失常,引起局部甚至系统性病变。

无论从哪方面来说,肠神经系统都是独立的神经系统。越来越多的证据提示:胃肠功能性病变是肠神经与脊髓及脑相互作用引起的。目前对肠神经系统还缺乏认识,这也影响到对肠易激综合征和(或)非溃疡性消化不良(第135章)之类病变的处理,群体中这类患者达15%~20%。

胃肠道的肠内分泌系统(enteroendocrine system)很有特性,因为它既能对腔内刺激作出反应,也能对来自神经系统或血液的系统性刺激作出反应。这些内分泌细胞的分泌物,不仅影响上皮、平滑肌和血管功能,而且对远端器官如肝、胰、脑等也有影响,惟此中详情所知甚少。

GALT 是黏膜相关性淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue,MALT)的一部分,肺、乳腺和生殖泌尿道中亦有 MALT。GALT 的主要功能是识别到达胃肠道的各种抗原,从中鉴定出哪些可以不予理会(如营养素蛋白和共生菌丛),哪些要作出重大免疫反应(如病原菌蛋白)。肠免疫系统在系统性自身免疫病和免疫耐受性的发生上,可能也有一定作用。

## 胃肠病的临床诊断

胃肠病诊断主要依据病人病史,其次是医生的体检。实验室和影像检查则能为病史和体检提示的某一病变,提供肯定或否定的客观依据。根据特异症状(如腹泻)或肠外症候偕发的胃肠症状(如炎症性肠病的关节炎、类癌综合征的潮红)作出诊断。但是胃肠症状不仅来自胃肠疾病和功能失常,也能通过脑-肠轴和血流而由其他脏器特别是中枢神经系统(CNS)的疾病和功能失常而发生;例如作为胃肠病主要症状的恶心呕吐,既可来自作用于 CNS 的刺激,也能来自胃肠道刺激。其他主要症状还有腹痛、体重减轻、出血、腹泻和便秘等。

### 主要症状

#### 恶心呕吐

正确认识恶心呕吐,首先必须把这些症状与关系密切的现象如饥饿、食欲、饱感、食欲不振等区分开来。饥饿和食欲都是对进食的期望。**饥饿**(hungry)的决定因素,通常来自下丘脑内侧肾上腺素能受体与下丘脑外侧血清素能(serotoninergic)、多巴胺能(dopaminergic)和 β 肾上腺素能受体之间复杂相互作用的生理机制。**食欲**(appetite)与饥饿关系密切,但可能主要受外界和心理因素的影响(即食物的芳香、外观和滋味以及病人的心情)。**饱满感**(satiety)是对饥饿和食欲的满足,此感觉部分由缩胆囊素(cholecystokinin)和蛙皮素(bombesin)介导,在末梢可能通过迷走神经,在中枢则作用于下丘脑饱觉中枢。脂肪细胞中 Ob 基因及其肽类激素瘦素(leptin)的发现,提高了我们对身体质量(body mass)内部稳定性的认识。瘦素和胰岛素作用于下丘脑,抑制促使进食和体重增加的促蛋白合成物质如神经肽 Y 和称为食欲素(orexin)的肽类释出。瘦素还能刺激促分解代谢物质如黑皮质素(melanocortin)和促肾上腺皮质释放因子(corticotropin-releasing factor)释出,以减少进食行为。**食欲不振**(anorexia)为一临床症状,表现为饥饿或食欲的缺失。它可能是 CNS 引起的,如系统或胃肠道疾病;也可能是情感性病变引起的功能障碍。

饱满感和食欲不振应与**恶心**(nausea)鉴别,后者是一种即将呕吐的令人不快的感觉,而**呕吐**(vomiting,emesis)则是上部肠管内容物经口强烈喷射。与此相反,**干呕**(retching)则是胸腹的协调性、自主性肌肉活动,实际上是口腔和声门紧闭而强烈吸气,并无胃内容由口腔排出。**反流**(regurgitation)是胃或食管内容未经恶心即轻易返回口腔,胸、腹及胃肠肌皆无痉挛性收缩。**反刍**(rumination,merycism)时食物虽是不经意但却是有目的地回流口腔,在此再次咀嚼,再经吞咽,常在进食时或进食后发生数次。

呕吐过程得以协调进行,活动始于延髓网状区,包括背侧迷走复核,即过去所称"呕吐中枢"。近顷研究则发现呕吐是由脑干多处部位协调发起的,不存在单一的"呕吐中枢"。实际上,要由脑干几处神经核整合胃肠、呼吸、吞咽和躯体系统的不同反应,以发起呕吐。脑干控制恶心呕吐,至少要接受以下 4 处的感觉:(1)化学受体触发区;(2)前庭核,经小脑介导来自内耳的感觉;(3)胃肠道本身以及腹腔内其他脏器;(4)CNS 的上皮质区。以上 4 区通过血清素能(5-羟色胺能)(5-$HT_3$)、多巴胺能($D_2$)、组胺能($H_1$)、蕈碱能($M_1$)和血管紧张素能($V_1$)等型神经元和受体,对外界和体内刺激作出回应,向呕吐(诸)中枢发出信号,使之激活。

化学受体触发区(chemoreceptor trigger zone)在第四脑室底部的后极区(area postrema),此区无严密的血脑屏障,故血源性物质可以进入。它还接受脑上部中枢和末梢神经的冲动,并对某些系统性用药和代谢性疾病作出反应。晕动病(motion sickness)和内耳病如 Ménière 病(第 470 章),是通过前庭核作用的,此处含有 $H_1$ 和 $M_1$ 受体。迷走和交感神经则是通过结状神经节(nodosum ganglion)和孤束核(nucleus tractus solitarius)介导胃刺激物如水杨酸盐及葡萄球菌肠毒素引起的恶心,结肠和胆管充胀以及肠、肝、胰

和腹膜炎症或缺血引发的恶心。更高级皮质中枢也能影响呕吐中枢,介导由情绪紧张和应激时的恶心呕吐,以及癌瘤化疗时典型的预期性恶心呕吐。

正确认识恶心呕吐原因,必须注意区分来自 CNS 的刺激与来自胃肠道的刺激。只是了解有关恶心呕吐的时间、激起和形式以及呕吐物性质等资料是不足的,还应追索胃肠病和 CNS 疾病症候,前者如腹痛、腹泻、便秘、出血、体重减轻等,后者如头痛、意识状态改变、神经肌肉功能改变、内耳有关症状、服药及情绪或外界应激等情况。

**用药**也是恶心呕吐最常见原因之一。阿扑吗啡(apomorphine)、阿片类、洋地黄、左旋多巴(levodopa)、溴隐亭(bromocriptine)和抗癌药皆作用于化学受体触发区。通过其他机制引起呕吐的药物还有非甾体类抗炎药、红霉素、抗心律失常药、降压药、利尿剂、口服降糖药、口服避孕剂和胃肠药物如柳氮磺胺嘧啶(sulfasalazine)等。化疗药物中,最易引起呕吐的是顺铂(cisplatin)、氮芥(nitrogen mustard)和氨烯咪胺(dacarbazine)(第 191 章)。**胃肠和系统性感染**无论病毒还是细菌性的,可能是恶心呕吐第二位最常见原因。感染可能是由于释出细菌肠毒素或病原体引发炎症而致恶心呕吐的。胃肠道或脏器(胃、小肠、结肠、胰、胆道等)**梗阻**以及这些脏器与肝或腹膜的缺血、炎症,是第三位最常见原因。除**迷路障碍**(晕动病、宇航病、病毒性迷路炎、听神经瘤和 Ménière 病;第 470 章)外,恶心呕吐还有一重要 CNS 原因,即可使颅内压增高的疾病(第 428 章)。不良气息和味觉以及严重精神刺激所致**情感反应**,是引起恶心呕吐的另一 CNS 病因。**代谢性病因**如尿毒症、糖尿病酮症酸中毒、高钙血症、低氧血症、甲状腺功能亢进、Addison 病、放治疗等,皆可刺激化学受体触发区而引起恶心呕吐。70% 孕妇都在初妊 3 个月中有过呕吐。外科手术病人,约 40% 并发术后恶心呕吐。

对恶心呕吐有效的药物,包括能阻断以下主要受体的药物:(1)后极区($D_2$、5-$HT_3$、$H_1$ 和 $M_1$ 受体);(2)接受前庭核信息的脑干神经核(呕吐中枢)的 $H_1$、$M_1$、5-$HT_{1A}$ 和 5-$HT_3$ 受体,迷走神经,交感神经等。酚噻嗪类(phenothiazines)作用于 $D_1$、$H_1$、$M_1$ 受体;苯甲酰胺类(benzamides)如甲氧氯普胺(metoclopramide)、多潘立酮(domperidone)和奥丹司琼(ondasetron)作用于 5-$HT_3$ 和 5-$HT_4$ 受体;东莨菪碱(scopolamine)为 $M_1$ 受体拮抗剂;苯海拉明(diphenhydramine;Dramamine)和赛克利嗪(cyclizine Mcrezine)都是 $H_1$ 拮抗剂。对化疗所致呕吐,最有效的止恶心药是5-$H_3$ 受体拮抗剂奥丹司琼(呕复宁)(ondansetron)、格拉司琼(granisetron)和多拉司琼(dolasetron)。在化疗情况下 5-$HT_3$ 受体拮抗剂不可与其他药物(皮质类固醇,酚噻嗪/丁酰苯类、取代基苯甲酰胺或大麻素)合用,以取得最大止吐效果。

## 腹痛

腹痛是由腹内痛觉冲动产生的,接受来自脊髓和 CNS 的不同调节。腹痛有急性和慢性,慢性腹痛可能是间歇性的(如复发性胆绞痛)或无缓解的(如慢性胰腺炎及胰腺癌),也可能是顽固性而病因不明的(如功能性腹痛综合征)。

伤害性痛觉感受器(nociceptive pain receptors)位于胃肠道空腔脏器壁内(固有层和肌层)、浆膜结构(脏层腹膜和实道脏器的包膜)以及支持和围绕腹部脏器的肠系膜内。这些受体对膨胀、收缩、牵引、挤压、扭转和牵张等感觉,对各种递质如缓激肽(bradykinin)、P 物质、5-羟色胺、组胺和前列腺素,以及化学物质如盐酸、氯化钾、高渗盐水等,都能作出反应。但对经典性伤害刺激如捏夹、烧灼、刺伤、切割以及电、热刺激等,皆无反应。因此虽然脏器收缩或膨胀、肠系膜与腹内脏器牵引和拉扯会使病人感到剧痛,但胃肠病医师对胃肠黏膜活检及热灼却不会对病人构成痛苦。肠管和脏器感受器的细胞体位于脊髓后根神经节。这些神经元在后角形成突触联系,横越脊髓,在对侧脊髓丘脑束中上行,或在对侧后柱上行至脑干的网状结构(reticular formation)或丘脑,在此形成突触,分别进入边缘系统和额叶以及体感皮质(somatosensory cortex)。

胚胎期肠管和脏器皆在中线,接受脊髓两侧的神经配置。因此来自胃肠道的刺激(如由于炎症、缺血所致)常被感受为中线部位的疼痛,直至病变过程(如阑尾炎、胆囊炎)发展到邻近壁层腹膜,才由位于外侧的神经把疼痛投射至脑。

脏器和脊髓后角痛觉纤维的突触联系,使 CNS 和体神经能调节对脏器疼痛的感受。来自 CNS 的下行性抑制神经元如被激活,即能刺激脊髓中的中间神

经元，以抑制二级和脏器痛觉神经元的发放，而由脊髓上行至脑。这些兴奋和抑制作用力的平衡，决定疼痛信息传达到脑的程度，这就是所谓疼痛的闸门控制理论（gate control theory），针刺疗法（acupucture）何以能抑制脏器对疼痛的感受，亦可由此得到解释。

致敏化（sensitization）在功能性胃肠病（第135章）的病理生理中的作用，是一个新的重要概念。肠内炎症和（或）长期和过度的运动性改变，估计能引起末梢（肠神经系统）和中枢（脊髓和脑）的分子改变，使病人在某一刺激下，感受到比正常情况下更大的不适（痛觉过敏，hyperalgesia），也可能是正常情况下不会让人感到疼痛的肠刺激，此时亦可发生疼痛（异样疼痛，allodynia）。

疼痛感觉部位是传入神经由腹腔脏器进入脊髓的节段决定的。像食管、胃、十二指肠近端、肝、胆管树和胰等前肠（foregut）组织，都由T5～T9接受神经支配，感觉的疼痛部位即在剑突和脐之间。中肠（midgut）组织如小肠、阑尾、升结肠和横结肠近端2/3，系由T8到L1传送，故疼痛感觉在脐周。后肠（hindgut）组织如横结肠远端1/3、降结肠和乙状结肠直肠，由T11至L1传递，疼痛感受在脐与耻骨之间。牵涉痛（referred pain）是腹腔脏器神经进入脊髓的神经根处，在同一皮节（dermatomes）的皮肤或肌肉感到的疼痛。牵涉痛有助于急性腹痛病因的诊断：胆囊痛可在右肩或肩胛处感受到，腹膜后病变如胰腺炎则可放散至背。

除疼痛部位和牵涉痛外，疼痛性质（烧灼性、持续性或绞痛性）、历时长短、发展至高峰的时间以及可使疼痛缓解及加剧的因素（如进食、排气、排便等），也都是病史中应该关注的。食管炎的典型征象是胸骨后烧灼性疼痛，抗酸剂可使之缓解，躺卧则更加剧（第136章）。消化性溃疡疼痛发生在胃排空时（常在凌晨4点），进食和抗酸药可使之缓解（第138章）。胆囊绞痛（第158章）位于中线或右上腹部，数分钟至1小时疼痛即可发展至高峰，一般持续1～4小时。胆囊炎和胰腺炎（第145章）的疼痛发展进程较慢，为持续性痛，持续数日。肠梗阻引起的绞痛若干分钟内即有起伏，常在脐周（第143章）。

慢性间歇性腹痛可能由于脏器梗阻如复发性胆石症和肠梗阻；代谢及遗传病如急性间发性卟啉症（acute intermittent porphyria；第223章）和家族性地中海热（第181章）；神经系统疾病如糖尿病性视网膜病（第462章）、腹型偏头痛（abdominal migraine；第428章）、椎神经根受压（第429章）；或为其他炎症性病变如Crohn病（第142章）、子宫内膜异位（第250章）、铅中毒（第20章）、肠系膜缺血（第144章）等。功能性腹痛虽甚常见，但其病理生理仍未尽悉，主要有3种类型：(1)肠易激综合征，其复发性腹痛伴有胃肠的功能改变（便秘、腹泻或二者交替出现；第135章）；(2)非溃疡性消化不良，即内镜下无炎症的解剖或组织学征象情况下发生的溃疡样症状（第135章）；(3)慢性顽固性腹痛，而未伴有其他脏器功能失常的症状。这些功能性病变极为常见，到基层保健医师处就医和以胃肠症状向胃肠病专科求治的病人中，可能50%皆属此类。

## 体重减轻

原因不明性持续体重减轻超过体重的5%，应引起医生和病人双方的关注。与一般想法相反，最常见的病因不是癌症，如为癌症，一般在检查早期就会被诊断。胃肠紊乱及其伴随的食欲不振、害怕进食（恐食症，sitophobia）、吸收不良和炎症以及精神因素等，常见度至少与癌症不相上下。其余则是其他脏器系统的各种病因。老年人体重减轻可归咎于“10 D”，即牙列（dentition），味觉失常（dysgeusia），吞咽困难（dysphagia），腹泻（diarrhea），慢性病（disease），抑郁（depression），痴呆（dementia），功能失常（dysfunction），药物（drugs），“不知道”（don't know）。青年人则应考虑进食障碍（神经性厌食〈anorexia nervosa〉和贪食症〈bulimia〉；第232章）。无论青年人还是老年人，都应有周密病史和体检，注意提示系统性或脏器系统疾病的线索或情况。还要做细致的神经精神检查，并从基层保健医生和亲友处适当了解。筛查性实验室检查也很有用：全血细胞计数，尿液分析，代谢检查，胸片，促甲状腺素（TSH）测定，血沉（ESR），乳糜泻（celiac disease）抗体试验，HIV试验（如有危险因素），大便隐血试验等。如疑为癌症而又无定位线索，女子可作子宫颈Pap涂片和乳房X线摄影（mammography），男子可做前列腺特异性抗原（PSA）检查，结肠镜（钡灌肠）或腹部（盆腔）CT对男女患者都有助益。

### 消化道出血

消化道出血可能是隐匿的,即需测试粪便才能获悉,也可能肉眼即能见到,如以呕血(hematemesis)、黑便(melena)或便血(hematochezia)出现(第133章)。胃肠出血都应视为严重症状,进行检查。隐血测试(Hemoccult)是最常用的检测项目,检查隐匿出血,每日失血量须达10 mL,才有50%机会出现阳性结果。内镜检查(endoscopy)是诊断隐匿性出血最有效的方法(第132章,第133章)。如症状提示上消化道病,应先做上消化道内镜检查;如为下消化道症状或无症状,应先作结肠镜检查(colonoscopy)。消化道出血须达150 mL,才会出现黑便,出血部位在Treitz韧带近端时,可致呕血。此时应做上消化道内镜检查。便血可能发生在上消化道大出血后,也可能是肛门直肠区的小量出血。便血病人如出血甚著,应在紧急肠道准备后,立即做结肠镜检查。

### 腹泻

发展中国家腹泻所致液体和电解质损失,可能导致死亡,但在发达国家,腹泻一般更多是经济意义,即由此所致病休缺勤的影响。从诊断角度来说,腹泻(第141章)可分为水性、吸收不良(脂泻)和炎症性。但是具体到每个病人的腹泻,可能是由于肠内有吃进的不易吸收的渗透性物质,刺激水和电解质分泌,或营养素吸收不良。

### 便秘

便秘(constipation)极为常见,一般不认为是疾病症状。便秘亦可继发于内分泌、代谢、神经及肛门直肠病。但仍以特发性者居多。严重和顽固性便秘,应注意追查以下两方面病理生理机制,即结肠无力(colonic inertia)(通过徐缓)和功能性出口阻塞(functional outlet obstruction)。

## 查体

急性腹痛时体检目的,与对慢性胃肠症状的病人完全不同。急性腹痛时检查目标是明确外科病变之有无。注意面部表情,是确定疼痛及其轻重的关键。腹胀特别是气鼓(tympanic)提示肠梗阻,但单纯肥胖和腹水更易造成腹胀,但无气鼓。肠鸣性状亦甚重要(腹膜炎时肠鸣消失,肠梗阻时为高音调金属性),但腹部某区肠鸣减弱、亢进或存在,意义不大。腹部检查时最有用的是扪诊,可以发现严重腹膜炎症的线索,表现为非随意性肌紧张、腹肌强直及反跳痛;如再伴有肠鸣消失,即应疑及穿孔和腹膜炎(第143章)。有时医生要用听诊器而不是手来确定是腹部反跳痛还是出于伪装或臆想的反应。

对慢性胃肠症状的病人,体检目的是确定可能提示内在病变的其他系统性改变之有无,检查腹内脏器的大小,有无异常肿块存在。如黄疸或蜘蛛痣(spider telangiectasia)提示肝病(第156章),或胃肠出血系静脉曲张所致,大关节炎和口疮溃疡(aphthous ulcer)可能提示乳糜泻(第141章)或炎症性肠病(第142章)。腹部检查发现上腹、右上腹、右下腹或左下腹压痛,对有消化性溃疡病(第138章)、胆囊炎(第158章)、Crohn病(第142章)及憩室炎(第143章)病史的患者即为有益补充。上腹部肿块可能提示胰肿瘤(第201章)或假囊肿(第145章),而右下及左下腹部肿块则分别提示炎症性肠病和憩室炎所致脓肿,或为结肠癌。检查肝(第148章)主要应关注其宽度和质地。听诊亦有助益,如有血流杂音,提示血管病,摩擦音则可能为胰或肝癌(第201章,第202章)。

未做直肠指诊,检查不算完全。检查时应注意向后拂过,寻找肛门直肠癌和直肠陷窝处肿块,向前则应注意前列腺大小和质地(第129章)。阑尾炎(第143章)、炎症性肠病、憩室炎和腹内癌症都能在腹部外侧形成肿块。大便性状和颜色以及大便隐血之有无等,亦应注意。

## 实验室检查和影像技术

全血细胞计数、肝功能和血沉等,对胃肠病的筛检甚有助益。首选内镜还是钡剂放射线检查,视胃肠病的急性程度和待检疾病而定(第131章,第132章)。内镜检查虽费用较高,不可轻率为之,但此举常能迅速确诊,安排确切治疗。

## 推荐阅读

Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 2003, 124: 521 - 536.
与炎症性肠病易感性有关的遗传因子新概念。
Braverman IM. Skin signs of gastrointestinal disease. Gastroenterology, 2003, 124: 1595 - 1614.
胃肠病的皮肤表征,附有胃肠病较常见外部表征的优质图片。
Grady WH. Genetic testing for high risk colon cancer patients. Gastroenterology, 2003, 124: 1574 - 1594.
高危结肠癌病人的遗传测试,约20% ~30%结肠癌患者都有遗传病因发现。
Quigley EMM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. Gastroenterology, 2001, 120: 261 - 263.
本文是有关恶心呕吐病因、诊断和治疗的权威评述。
Schiller LR. Review artiole: The therapy of constipation. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15: 749 - 763.
有关便秘治疗的综述,重点只在治疗而非便秘的病因和病理生理。

(**王贤才,郭聚甫** 译;曾汉英,闫蓉,游亚东 校)

# 第131章

# 诊断性影像技术在胃肠病学中的应用

Gerhard R. Wittich

久已确立的影像技术如腹部平片和钡剂造影,作为经济有效的检查方法,在胃肠病学中继续起到重要作用。超声(US)、计算机体层摄影(CT)和磁共振成像(MRI)则使胃肠病学诊断水平大为提高,推动了很多影像引导的治疗技术。

## 放射线平片

平片放射线摄影(plain film radiography)仍然是几种腹部疾病重要诊断工具。**腹部短时连续摄影**(acute abdominal series)即腹部卧位和立位摄 影,可以立即提供有关腹腔积气情况的信息。从扩张的肠袢内发现气液平面,可能提示梗阻即动力缺失性肠梗阻(麻痹性或无力性梗阻,adynamic ileus)。以此证实或排除腹膜内肠穿孔是很可靠的,因为少到5 mL气体,即可由正确放射摄影技术发现。腹部平片检查异常钙化如钙化性胆石(第158章)、胰腺钙化(第145章)、动脉瘤钙化和肝棘球囊肿钙化等,亦极有效。

## 钡剂检查

上消化道钡剂检查能诊断炎症、肿瘤和动力性病变,以及引起狭窄或梗阻的损害。经验丰富的医师充分利用单一和双重对比诊断效能,检查胃溃疡和食管或胃肿瘤的敏感性已接近内镜检查。食管钡剂检查,与敏感性几达100%的诊断性内镜检查虽有差距,但其费用相对低廉,并为非介入性检查,故对很多疑为上消化道病变的患者,仍不失为良好的起步检查。如90%有咽下困难的免疫功能减弱病人(immunocompromised patients),都能由食管双重对比检查发现念珠菌性食管炎(第136章),特征为黏膜颗粒状和斑块样损害。食管钡剂检查还可能发现提示疱疹性食管炎或巨细胞病毒、人免疫缺陷病毒感染的溃疡性改变。内镜检查虽更敏感,通过取样微生物培养,也能作出特异性诊断,但只对放射线检查结果可疑或阴性病人进行内镜检查,可能还是比较经济的。有反流性食管炎(reflux esophagitis)(第136章)症状的病人,双重对比钡剂检查晚期病例能见到溃疡形成,并可能发生狭窄,但在较早阶段,钡剂检查仍不如内镜。钡剂检查也不能用于Barrett食管的诊断和追访。

高质量双重对比技术对胃与十二指肠,仍不失为初期影像检查的良好备选项目,因为绝大多数胃与十二指肠溃疡(第138章)都能由放射线检查及时发现,同时钡剂检查也比较安全,费用亦低于内镜检查。有一项一期内镜检查的指征,即急性上消化道出血,70%~80%病人虽能由钡剂检查发现出血来源,但内镜处置尚能控制出血,故更胜一筹(第133章)。

由于小肠内镜检查难以常规进行,故最常用技术是间歇性荧屏追踪和空肠灌注法①(空肠近端插管灌注对比剂)做小肠全程检查(follow-through)。**空肠灌注**应只限于高度怀疑小肠病变的患者,它比小肠全程检查另有几项优点。首先它不依赖幽门活动,因此不到30分钟即可完成高质量检查。利用钡剂和甲基纤维素(methylcellulose)的双重对比灌肠,小肠所有肠袢,包括常在盆腔内互相叠加的回肠肠袢,皆能一览无遗。灌肠检查的常见适应证是:小肠不完全机械性梗阻,可疑放射性肠炎(第143章),可疑腹膜肿瘤(第146章),下消化道原因不明性间歇性出血(第133章),考虑手术的Crohn病(第142章)和可能为

---

①enteroclysis,通作"灌肠法",字面不错,但与钡结肠检查时自直肠灌人的灌肠(enema)恐相混淆,故本书译作"空肠灌注"。

——译者

小肠病变引起的吸收不良(第141章)。

内镜和放射线检查对结肠有互补性。确定大肠癌,单一对比检查即可胜任,但对比较隐匿的损害如小肠息肉和炎症性肠病时的早期黏膜改变,仍需双重对比检查(第142章,第200章)。精心操作下,双重对比检查结肠息肉,阳性率约90%,已接近结肠镜的敏感度(图131-1)。钡灌肠的主要指征是结肠癌症状(第200章)、憩室病(第143章)和炎症性肠病(第142章)。此外,双重对比钡灌肠(barium enemas)对无症状结肠癌(第200章)的筛检,亦为可供选用的项目。

## 超声检查

超声检查(ultrasonography, US)对胃肠病者用途很多,缺点是不能透过含气结构。故以US检查消瘦

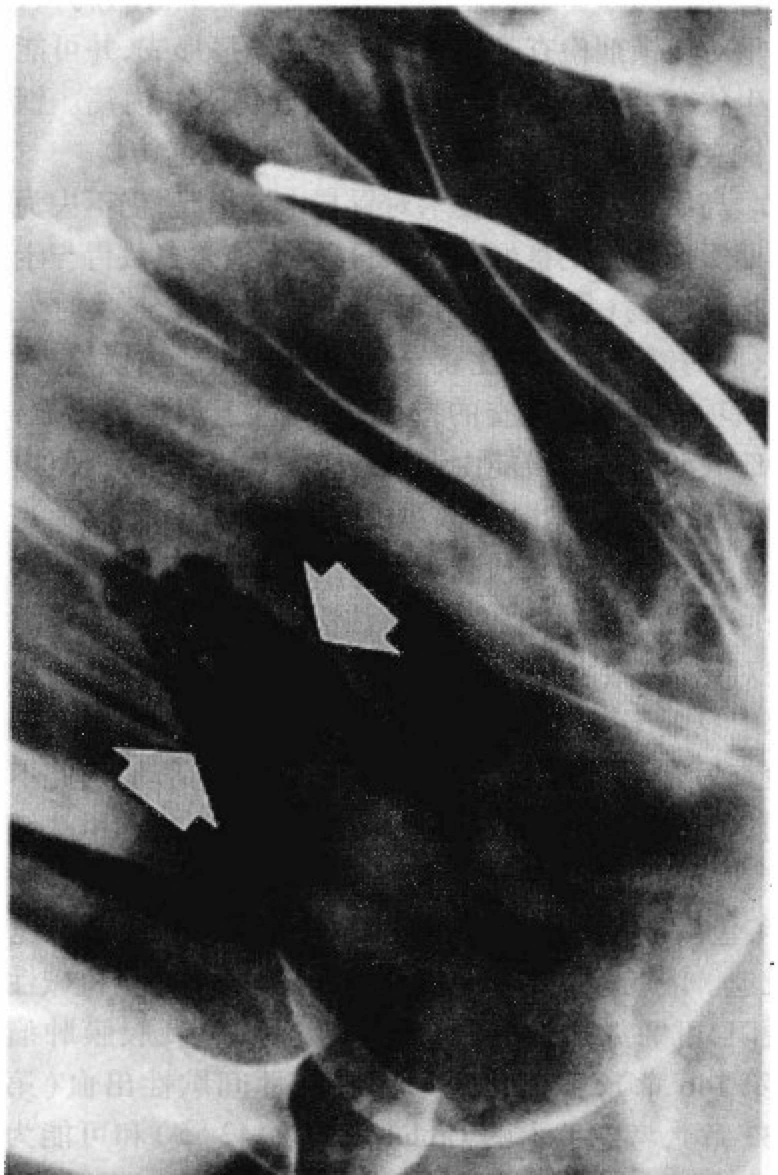


图131-1 双重对比钡灌肠时分级施压,显示升结肠后壁分叶状无柄小息肉(箭头)。

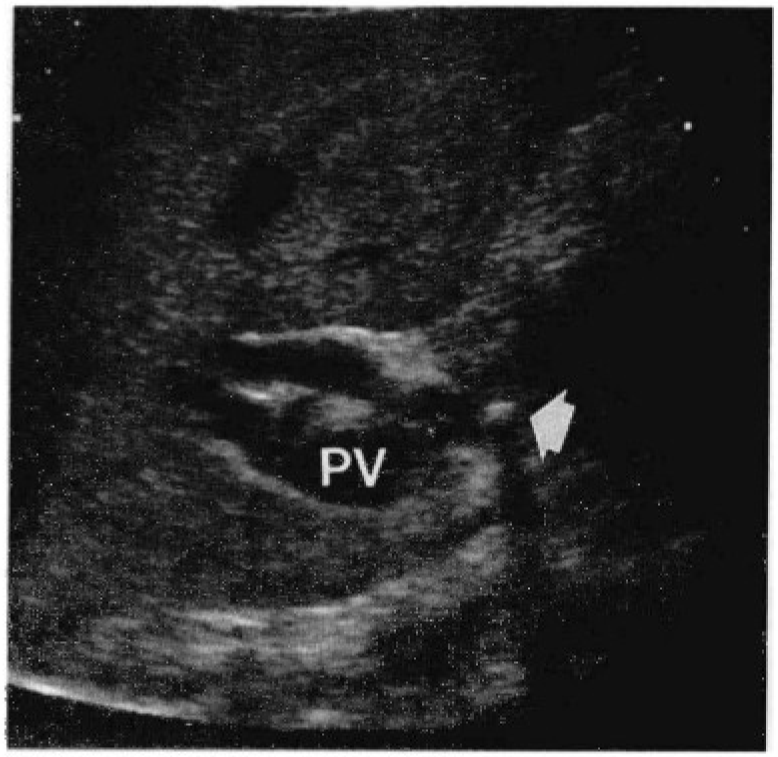



图131-2 胆总管结石。经肝门矢状扫描可见门静脉(PV)前胆总管扩张。注意造成梗阻的结石在胆总管远端部分(箭头)。

病人的胰实质和胰管,影像质量极佳,但对横结肠和胃内大量积气的肥胖病人,可能很难完成对腹膜后脏器的检查。

US检查胆囊结石,敏感度在90%以上。对黄疸病人(第149章),US能对肝内或肝外胆管梗阻(图131-2)与其他病因性黄疸如肝炎等,迅速作出鉴别。梗阻水平和原因亦常能揭示,如位于胰头或肝门的损害,胆总管内结石等。

胆总管远端由于解剖部位在胰头后,故可能被十二指肠、横结肠或胃窦中气体掩匿不显影。为此可能需做其他检查,如磁共振胆管摄影,内镜逆行胆管胰腺造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP)、经皮经肝胆管造影(percutaneous transhepatic cholangiography; PTC)等。

超声也是检查肝实质的得力工具,能发现脂肪肝(第155章)和肝硬化(第156章)的质地改变,检查肝肿瘤(第202章)的敏感度则在80%~90%。肝内囊肿性损害和肝脓肿也是很易识别的。

脾亦甚易由US显影,可以确定其大小,窥悉脾内和脾外液体聚积以及肿块性损害。门脉高压病人施行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)前后,可以多普勒和彩色多普勒检查门静脉血流。

## 计算机体层摄影(CT)

应用螺旋扫描技术的快速CT扫描,已使CT对腹腔脏器检查的功能又有进一步提高。单一显像可在100~500毫秒中取得(视扫描器而定),故整个肝脏都可在不到30秒钟的一次屏息中完成显像。这样的速度可使对比剂得到最佳利用。如注射对比剂团(contrast bolus)检查富血管性损害(hypervascular lesions)如肝细胞瘤(hepatoma)(第202章)后,即可在动脉期取得完整肝影像,因为此时它比正常肝实质影像更为增强(图131-3)。血管含量较少的损害如结肠癌转移瘤,则是在门脉期以低密度损害出现,因为它们由门脉系统得到的血流比正常肝实质明显为少。

快速连续CT扫描的另一优点是有可能利用专门软件使血管系统之类脏器系统三维显影。CT血管造影用于接受肝移植者(第157章)的非介入性检查,价值尤高。以此检查结肠,即虚拟结肠镜检查(virtual colonoscopy),初步结果证明这对结肠息肉是一种很实用的非介入性筛查方法,至少对常规结肠镜检查失败的病例是这样。

对于腹部肿块性损害的检查与分期,诊断肝、胰、脾脓肿,以及检查与阑尾炎、憩室炎、Crohn病之类肠道病变有关的脓肿(第142章,第143章),CT也是必不可少的工具。胆道梗阻时,CT对梗阻病因如胰头或壶腹癌(第158章,第201章)的诊断亦极有助益,特别是超声检查未能得出结论时。CT的另一重要应用是为腹部诊疗操作导向,如肿块性损害及液体异常聚积时的经皮穿刺,安置针头和探针进行经皮肿瘤切除,腹内脓肿引流等。

## 磁共振成像(MRI)

某一特定组织含水愈多因而质子愈多,信号强度也更大。正是这一特征,使得MRI的对比分辨度比CT和US都高。MRI的优点还有非介入性,无电离辐射,能在多层面如横面、矢面和冠状面成像。

与CT及US比较,MRI的缺点是:装备费用明显较高,成像时间长,要排除电磁性颅内金属夹层及心脏起搏器,而常规扫描器设计隧道样扫描架(tunnel-like gantry),有时会使病人产生幽闭恐怖(claustrophobia)心理(第7章)。中或低射野扫描器(0.5~1.0)装置费用虽已减低,而成像质量较佳,但扫描时间仍较长。

磁共振胆管摄影(magnetic resonance cholangiography)正在发展为诊断性ERCP和PTC的另一途径。磁共振血管摄影能使供应肝脏的血管显影,对肝移植病人(第157章)意义尤大。它能提供类似CT血管造影那样的影像,因此特别适用于由于过敏史或肝衰竭而不能接受碘造影的病人。

通常是在US或CT检查未能确定时,再做MRI。如MRI能把海绵状血管瘤(cavernous hemangiomas)(第202章)与肝脏其他损害区分开来,因其T2值甚长。应用对比剂如钆-二亚乙基三胺五乙酸(Gd-DTPA),可使磁共振检查肝肿瘤的敏感性提高,但其特异性则尚未达到可以免除经皮活检的水平,除非是对血管瘤之类损害。

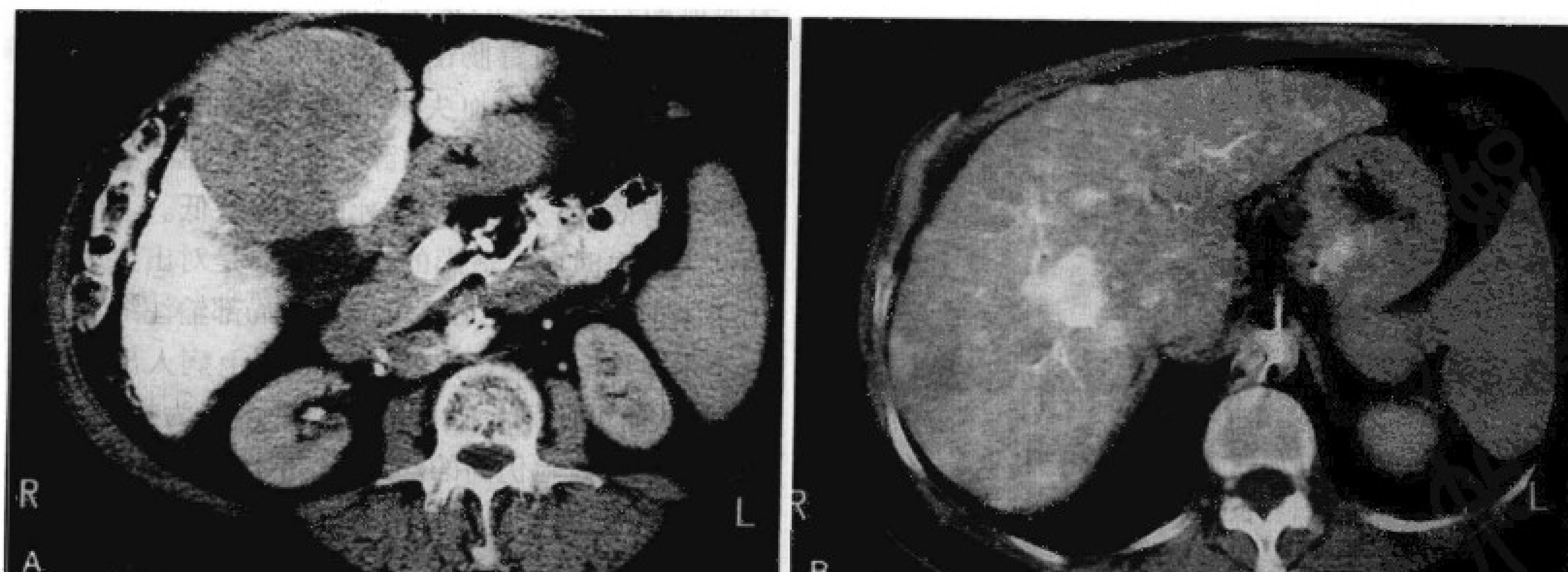


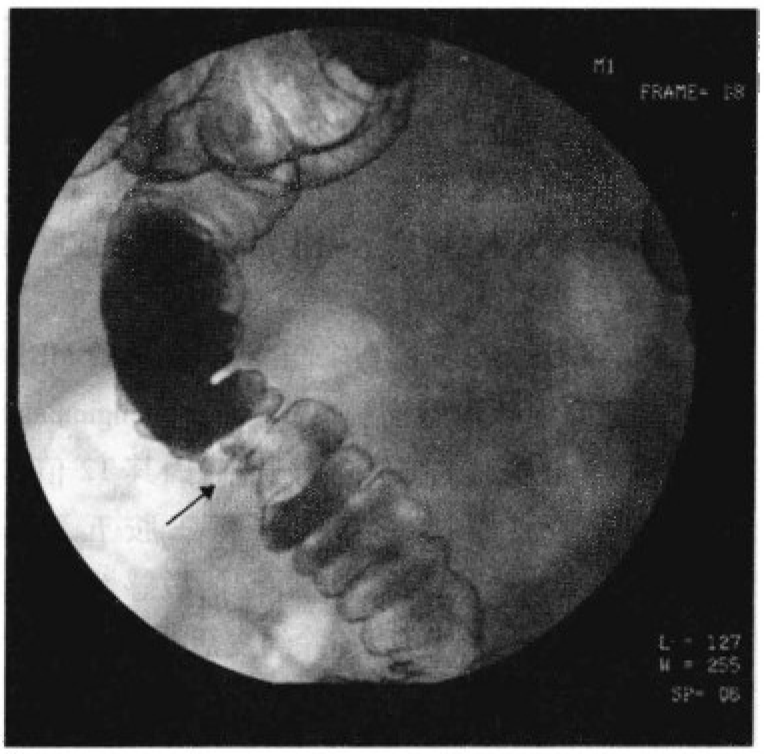

**图131-3** A,门静脉期肝下部CT扫描,可见单一低密度大型损害。经皮活检确诊为肝细胞瘤。B,动脉期经肝头部的CT扫描,可见多个富血管性损害,提示为不能切除的多中心性肝细胞瘤。

## 放射性核素成像

闪烁扫描(scintigraphy)虽很少用作腹部病变的主要影像检查技术,但有时也需藉以解决某些诊断问题。像海绵状血管瘤(第202章)(尸检统计检出率为1%~7%)就须与肝细胞瘤、转移瘤和其他损害鉴别。锝-99m($^{99m}$Tc)标记红细胞检查就是诊断海绵状血管瘤的一种非介入性方法。自推出单光子发射体层成像(single-photon emission computed tomography)以来,检查小损害(<2 cm)的敏感度已提高。$^{99m}$Tc 高锝酸盐能检出显症性 Meckle 憩室中异位的胃黏膜,这对儿科病人意义尤大。标记红细胞闪烁扫描,确定胃肠道出血部位(第133章),临床价值甚大;内镜检查未能对出血作出定位和控制时,常先做此检查,再做血管造影。

$^{99m}$Tc-HIDA 胆道闪烁扫描,常用于有急性胆囊炎临床症状的病人(第158章)。正常静脉注射后60分钟内,即可在肝、胆管、胆囊和肠看到核素摄取。如胆囊区无核素摄取,而其他胆道系统内则有核素出现,即提示胆囊管梗阻,从而支持急性胆囊炎的诊断。

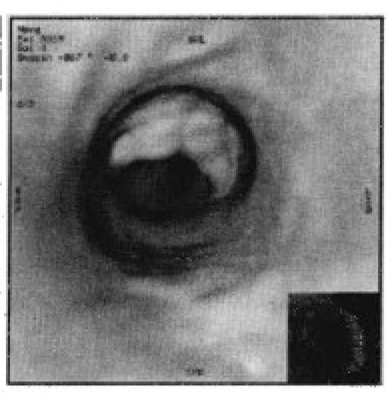
正电子发射体层摄影(positron emission tomography)已从昂贵的研究工具发展为能被广泛接受的经济实用型临床检查工具,用于肿瘤的影像检查,包括食管和结肠直肠癌的肿瘤分期。




A



B



C

**图131-4** 在几个层面(如轴向,冠面)充气,摄取多个二维薄层(2~3 mm)影像,再重建为三维图像的"虚拟结肠镜检查"。A,常规钡灌肠点片显示降结肠的腔内肿瘤(箭头)。B,同一病人在肿瘤平面(箭头)摄取的虚拟结肠造影的轴向(二维;2D)图像。C,重建的三维虚拟结肠影像,由其远端位置显示的肿瘤(此图由 Ernst 医师惠赠)。

## 血管介入

虽然 US、CT 和 MRI 的非介入性成像技术,已基本取代血管造影对肝、胰肿块的诊断检查,但在肿瘤治疗上血管造影术仍然功不可没(第202章)。导管传送系统可用于化学栓塞,而对未能切除的原发和继发肝肿瘤起到姑息性治疗作用,特别是未必适合经皮射频消融处理的大型肿瘤。

腹腔和肠系膜血管的选择性血管造影,很久以来就是血管狭窄、血栓形成和血栓栓塞所致急性和慢性缺血的重要处理措施(第144章)。如疑为栓塞性疾病,并在急性病变发生数小时内尚未发生不可逆性缺血性损害至须手术干预前作出诊断,则插管导向局部溶栓疗法可使肠系膜上动脉分支再通。气囊血管成形术(balloon angioplasty)和放置支架(stenting)可使有血流动力学意义的狭窄无需手术矫治。导管血管造影仍然是急性胃肠出血的重要处置工具(第133章),如内镜控制出血失败,即应考虑此项技术。栓塞胃或十二指肠出血处的源头动脉,对控制活动性出血极为有效,而发生组织梗死的风险甚低。下消化道急性大出血时血管造影的作用,主要是对出血来源作出手术前的精确定位,还可能通过局部输注缩血管剂为手术争取时间。经此处置70%以上病人出血都能控制,从而可使风险较大的急症手术转为择期手术。对部分手术风险仍高的病人,还可考虑择期栓塞。此法处置对下消化道出血亦极有效,但有10%发生肠梗死的风险。

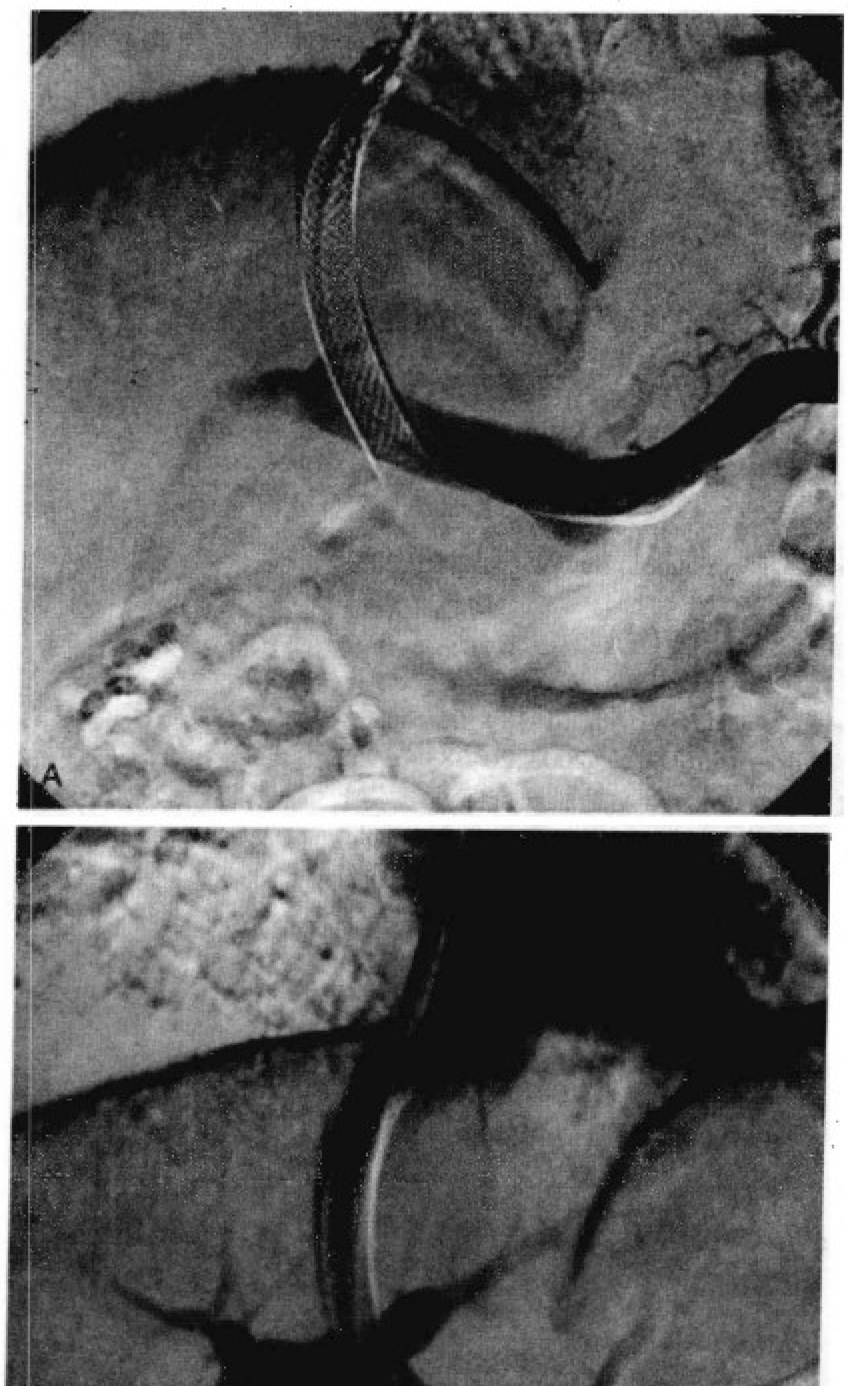
凝血障碍的病人,如为治疗计,需做组织学诊断,应考虑经颈静脉肝活检术。由于活检器材的改善,

90%以上病例都能获得充分组织样本而发病率甚微。

TIPS已迅速发展为肝硬化并发症(第156章)的规范疗法,如顽固性腹水和内镜硬化治疗失败的食管静脉曲张出血。此法治疗技术成功率在90%以上,而发病率和死亡率则低于急症门腔分流手术。虽然此法治疗的长期效果目前由于分流狭窄或封闭而稍显不足,但通过定期随访(每3~6个月一次)和彩色多普勒超声的严密监护,常能及时发现分流狭窄而不致再次出血。为保持门脉减压,可能要做再次血管造影性处置(图131-5)。TIPS的一期通畅率1年期约为50%,分流狭窄以气囊扩张之类方法再次处置,二期通畅率1年后仍在90%以上,3年后亦在80%以上。覆膜支架(coated stents)的早期临床试验结果提示今后可使分流通畅保持更长时期。

## 非血管性介入

肝、胰及其他腹内肿物US/CT导向经皮活检已成为规范操作。腹部肿瘤细针头活检的敏感度已达90%以上,并发症发生率不到1%。类似技术还可用于神经阻滞(nerve blocks),如晚期胰腺癌(第201章)



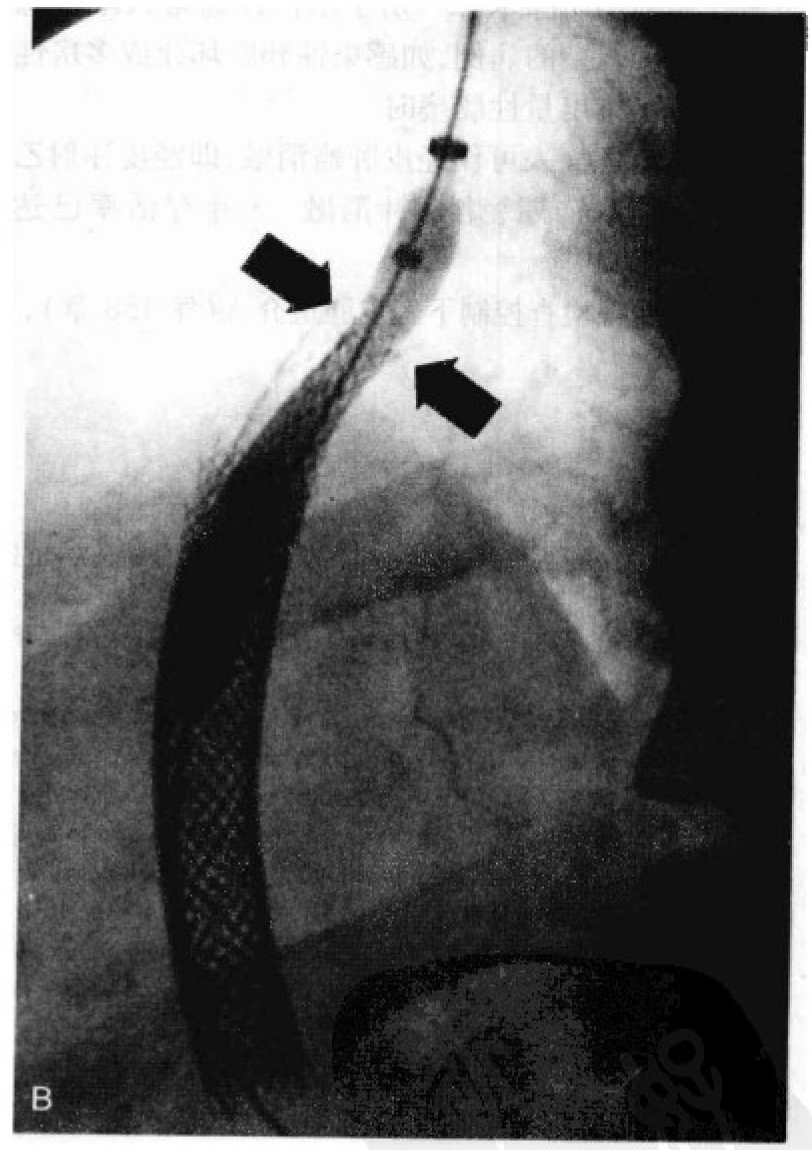




**图131-5** 一位复发性静脉曲张出血病人经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)实施3年后对该术的改进。A,经颈静脉途径,送入导丝通过封闭支架。注入造影剂后发现脾静脉和门静脉虽仍开启,但无血流进入分流管道。门静脉压已增至21 mmHg。B,气囊扩张封闭的分流管道。气囊充气(15大气压)后腰(箭头)已完全消失。C,再向门静脉内注入造影剂,可见血流畅通,经分流管道进入右心房。门静脉和右房压差已减至10 mmHg。

或慢性胰腺炎(第145章)所致顽固性疼痛时的腹腔神经节(celiac ganglion)阻滞。

经皮插管引流结合抗生素治疗,已成为肝和其他腹部脓肿的一线疗法,成功率在90%以上。如有憩室脓肿但无腹膜炎(须急症手术探查)的病人,可做诊断性CT扫描及静脉注射造影剂,再在CT引导下做经皮脓肿引流。待脓毒感染控制后,再作内镜检查或钡灌肠,确定结肠病变范围,排除肿瘤性损害的穿孔。以后多数病人都会做择期肠切除术。此法治疗,发病率和死亡率都比急症手术引流、结肠造瘘术后继以肠切除术和修复结肠造瘘的二步或三步手术疗法要低。同样,阑尾脓肿病人亦可先做经皮引流,以后再做择期阑尾切除术。一切手术治疗通常只限于感染情况极为复杂的病例,如感染性胰腺坏死或多房性脓肿并有高排出量性肠瘘时。

手术高危病人可作经皮肿瘤消融,即经皮注射乙醇及射频、激光或冷烙探针消融。3年存活率已达50%以上。

X线透视检查控制下经皮胆道介入(第158章),与内镜下和手术处置是相辅相成的。经肝介入对内镜处置失败或因胆道系统曾做手术内镜进入已无可能的病例,尤为实用。经肝插入可扩张的金属器材,作为癌性胆道梗阻的姑息处置,已被充分肯定,无需再做内镜下治疗或姑息性手术。急性胆管炎病人,可能须紧急经皮引流胆道。肝石病(hepatolithiasis)患者可经肝切除结石。良性胆道狭窄病人,经肝气囊扩张术的长期成功率在70%以上。急性结石或无结石性胆囊炎病人,可以经皮胆囊造口术(percutaneous cholecystostomy)为胆囊作初期减压。考虑急症手术风险甚高的病人,尤宜如此,以便此后再为择期切除胆囊。如手术风险仍高,亦可经皮完成胆囊碎石和切除。

胃肠治疗性操作如食管良性狭窄的气囊扩张以及食管(第132章)或结肠(第139章)恶性梗阻病人安置内镜置管(endoprosthesis)的姑息治疗,皆可由内镜治疗师和放射治疗师完成。同样,经皮胃造口术(percutaneous gastrostomy)成功率也很高,因为食管高度或完全梗阻病人,对此处置亦非禁忌。

## 推荐阅读


Balthazar EJ. Acate pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology, 2002,223: 603-613.

临床和CT检查在评估急性胰腺炎病情轻重上的作用。着重讨论对比增强CT在急性胰腺炎治疗中的价值。

Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, et al. Value of positron emission tomography with (F-18) fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: A prospective study. J Clin Oncol, 2002,20: 388-395.

氟代脱氧葡萄糖(FDG)正电子发射断层摄影的分期作用,能改善病人的治疗(前瞻性研究报告)。

Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: Long-term results in 117 patients. Radiology, 2001,221: 159-166.

射频消融治疗肝转移瘤有效,117例中,3年存活率达46%。

Svensson MH, Svensson E, Lasson A, et al. Patient acceptance of CT colonography and conventional colonoscopy: Prospective comparative study in patients with or suspected of having colorectal disease. Radiology 2002, 222,337-345.

已有或疑有结肠直肠病患者CT结肠造影和常规结肠镜检查的前瞻性比较研究表明:前者的痛苦比后者小。


(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,闫蓉,游亚东 校)

# 第132章
# 胃肠道内镜检查

Pankaj Jay Pasricha

过去几十年里,放射和内镜影像技术的进步,已使医学面貌发生了改变。胃肠道由于它具有的明显可进入性,也许比其他任何脏器系统更能受惠于内镜技术。内镜检查消化道疾病比放射造影有以下一些重要优点:因能直接目击,故能对黏膜损害做出更为准确和敏锐的分析;浅表损害能取材以供活检;还能从事治疗性干预。这些优点使得疑为黏膜损害或新生物的病例,大多以内镜为首选检查项目。反之,放射造影则更宜于需要了解解剖情况时,如疑为扭结、套叠及隐性狭窄的病例;有复杂的手术后改变的病人;以及内镜相对难以到达的小肠部位等。但对多数上消化道损害来说,内镜检查的敏感度(约90%)和特异性(接近100%)都远高于钡剂造影(分别约为50%和90%)。

**表132-1**

**内镜检查和一般应用**

| 操作 | 治疗应用 |
|---|---|
| **腔道内镜检查** | |
| 常用操作 | 止血 |
| 食管-胃-十二指肠镜检查(EGD) | 腔道重建(扩张、消融、支架) |
| 结肠镜检查 | 损害切除(如息肉切除术,黏膜消融) |
| 可屈性乙状结肠镜检查 | 提供进路(内镜下经皮胃造口术及空肠造口术) |
| | 障壁强化(抗反流操作) |
| 次常用操作 | |
| 肠镜检查 | |
| 胶囊内镜检查 | |
| **胰胆显像** | |
| 内镜逆行胰胆管造影(ERCP) | 损害(结石)切除 |
| | 腔道再建(扩张,支架) |
| | 提供进路(括约肌切开术) |
| | 引流(胆汁、胰假囊肿) |
| **经腔显像** | |
| 内镜超声检查 | 止痛阻滞 |
| | 发送治疗药物(试用性) |

诊断性内镜检查(表132-1)一般都是相当安全和能充分耐受的操作。但并发症亦诚有之,这是在使病人知情认同过程(informed consent process)中,应该仔细说明的内容之一,病人也应做适当准备,以减少并发症的发生(表132-2)。

## 管腔内镜检查的具体指征

胃肠内镜检查指征,大多是由病人主导症状(如咽下困难、出血、腹泻等)决定的。有些病人是以内镜来对其他影像诊断发现的特定损害,进行检查评估,如钡餐造影时发现的胃溃疡或结肠息肉。此外,无症状者也常以内镜对一些常见而又能加以防范的损害如结肠癌(见后文)等进行筛检。

决定进行内镜检查,还带有这种含义,即认为此举能为未来处置提供合理依据。在对待胃肠症状的检查时,有几个问题是申请医师和内镜师应该关注的:**哪些**病人需要做内镜? **何时**做内镜? **什么**是内镜师要注意检查的? 应安排什么**内镜治疗**(如果需要的话)?

### 胃食管反流和烧心(第135章,第136章)

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)在一般群体中是极为常见的。所幸此症的主要症状烧心(heartburn),具有相对特异性;鉴于抗反流药大多性质安全,因此对很多GERD病人来说,经验性处置还是稳妥的,即调整生活方式佐以非处方药甚至处方药的联合疗法。因此诊断GERD一般无需

**表 132-2**

**内镜检查的并发症**

| 内镜检查的并发症 | 发生率(%) | 特异预防 |
|---|---|---|
| **一般并发症** | | |
| 主要与镇静有关的并发症(心血管和呼吸抑制,气管吸入) | 0.06~0.07 | 上消化道大出血时的气道保护<br>操作前用药评估,操作中和操作后监护<br>高危病人麻醉师会诊 |
| 穿孔 | 0.01~0.03(上消化道内镜检查)<br>0.14~0.25(结肠镜检查) | 无(只能精心操作) |
| 出血 | 0.03(上消化道内镜检查)<br>0.7~2.5(息肉切除术) | 治疗性内镜检查前停用抗凝剂 |
| 菌血症和感染性并发症(心内膜炎,细菌性腹水) | <0.01 | 涉危病人抗生素预防:<br>心内膜炎(有人造瓣膜、肺体分流、曾有心内膜炎史的病人)<br>细菌性腹水(肝硬化病人) |
| 死亡 | 0.006(上消化道内镜检查)<br>0.02(结肠镜检查) | |
| **与特定操作有关的并发症** | | |
| 胰腺炎(ERCP) | 3~20 | 尚未充分肯定和实验性 |
| 胆管炎(ERCP) | 0.1~2 | 操作前抗生素 |
| 创口感染(PEG) | 3~4 | 操作前抗生素 |

ERCP = 内镜逆行胆胰管造影;PEG = 经皮内镜胃造口术。

内镜检查。实际上内镜检查阴性,也不能排除 GERD 的诊断,因为内镜检查对 GERD 的总敏感率也只有 70%。必要时还要再做动态 pH 监测,以利诊断。但反流病人有几种情况是应该考虑内镜检查的,即伴有警示症状的病例,如咽下困难,咽下疼痛,反流,体重减轻,胃肠出血,呕吐频作等(彩页 1 图 132-1)。因为这些症状提示已有与 GERD 相关的并发症(侵蚀性食管炎,食管狭窄,腺癌等)发生,或为类似 GERD 的另一病变(食管癌或胃十二指肠损害如癌或消化性溃疡)。应列为内镜检查对象的另一类病人,是症状持续或反复发生,明显提示食管炎,因而有可能发生并发症的患者。此外,如已发现 Barrett 食管(彩页 1 图 132-1),多数专家主张应做某种形式的定期监护性内镜检查,因为这类病例发生腺癌的风险增加。

Barrett 食管一旦发生,即使反流已被充分控制,一般也不会消失。此症发生癌症的风险虽不很大,但却是明确无误的,因此已对这种上皮提出种种清除方法,理由是在酸被抑制的情况下,食管内衬能由鳞状上皮重建。各种热疗即能达到清除(消融)目的,包括电烙、氩等离子束凝固(argon plasma coagulation)、高能激光等。其他技术如黏膜切除和光动力疗法(光敏疗法)(photodynamic therapy),即通过肿瘤致敏药(一般为血卟啉衍生物如卟吩姆钠〈porfimer sodium;Photofrin〉)与活化低能激光相互作用而使肿瘤组织受到破坏。高度发育异常而又是手术高风险的病例,可能由此获得治愈,故被认为是食管切除术外的另一合理疗法。但对并无组织发育异常的病例,治疗效益(即减少患癌风险)仍未肯定,对他们来说,清除(消融)疗法还只能认为是实验性的。

内镜技术也被用于 GERD 的治疗,总的原则就是使胃食管交接处变窄。有一种疗法是以射频能在胃食管交接处做一瘢痕,另一方法是以一种新式缝合器重建此区。其他尚在开发中的技术包括对这些方法的改进和向胃食管交接区注射聚合物(polymers)以使该区胀大。需要注意的是,这些疗法都还只在精心挑选的病例上做过少量临床试验,因此确定它们广泛应用时是否安全、有效,还为时过早。

与一般群体不同,免疫功能障碍者的烧心,常反映食管感染,而人免疫缺陷病毒(HIV)感染者最常见的病原则是念球菌,巨细胞病毒(CMV),疱疹病毒,特发性食管溃疡等。由于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和食管炎病人多数都有念珠菌病(candidiasis),因此给予 1~2 周疗程的抗真菌治疗可能是合适的。但如未收效,几乎都应做内镜检查和活检,以便给予更特异的治疗。

## 咽下困难(第 136 章)

通常根据鼻反流、喉误吸及食团不能由口腔下移等临床表现,即可认为咽下困难位于口咽。这些症状一般都与中枢和(或)末梢神经系统损害有关。虽然所有咽下困难病人都应考虑内镜检查,但应首选视频荧光食管造影(videofluoroesophagography)(改良咽钡

或电影食管造影),因为它能对食团由口腔向食管转移的快速过程进行逐帧(frame-by-frame)检查评估。食管咽下困难的常见原因包括恶性和良性病变(反流所致消化性狭窄,Schatzki 环)以及食管体和食管下括约肌运动障碍。所有食管咽下困难的病人,都应考虑内镜检查。但食管造影可能也有帮助,预计内镜检查困难的病例(如复杂性狭窄),有动力性障碍的病例,能起到引导作用,有时还能发现内镜检查未能见到的隐匿狭窄(内镜直径一般不到 10 mm,而有些显症性狭窄可能比这大得多)。

食管咽下困难的很多病因,都可考虑内镜处理。肿瘤可做机械性扩张,加热(烧烙或激光)消融,或以人造器材支撑(支架)。金属性可张支架(metallic expandable stents)已成为大多数显症性食管癌的首选姑息治疗用具。食管良性损害(如狭窄、食管环)亦可做内镜扩张,常有良效。此外,有些运动性病变如贲门失弛缓症(achalasia)亦以内镜处置为佳,食管下括约肌可用大型气囊扩张器,有时可以肉毒毒素(botulinum toxin)局部注射。

## 消化不良(第 135 章)

消化不良(dyspepsia)表现为上腹部的慢性或复发性疼痛或不适,为一常见症状,可由多种病因引起,包括消化性溃疡,反流性食管炎,胆石,胃运动障碍,偶为胃或食管癌所致。慢性(>3 个月)消化不良病人中,约 60% 是属于所谓功能性,即未能为其症状提出明确的器质性或生化性解释,虽然从这些病人中,常常发现幽门螺杆菌性胃炎,但并无确切证据足以说明二者间的因果关系。消化不良以何法诊断为佳,各家意见仍未尽一致,有关技术尚在发展中(图 135-2)。如拟做诊断性检查,内镜显然是首选方法(有时结合活检追索幽门螺杆菌),准确率约 90%(双对比放射造影约为 65%)。近年来对消化不良更趋向于经验性对症处置,因为在西方国家,只有少数消化不良病人被发现为消化性溃疡,胃癌则极罕见。但消化不良很易复发,经验性对症治疗未能收效的病例,几乎都要做内镜检查。因此很多胃肠病专家选择早期内镜检查,即使检查阴性,让病人安心也是值得的。

## 上消化道出血(第 133 章)

所有上消化道出血病例中,胃酸-消化性病变(包括溃疡、糜烂和胃炎)即居泰半(50%~75%),其次是静脉曲张出血(10% 以上)和 Mallory-Weiss 撕裂(5%~10%)。血管畸形虽不常见,但却是一项重要病因,包括血管瘤和更少见的 Dieulafoy 损害(侵蚀肠黏膜的浅表动脉)。此外,上消化道癌症偶亦可致明显出血。几乎所有上消化道出血病人,皆需内镜检查,只有极少数已属末期的危重病人例外,他们的不幸结局是难以改变的。95% 病人皆可由内镜检查明确出血及其部位,这比放射线造影(准确性只有 75%~

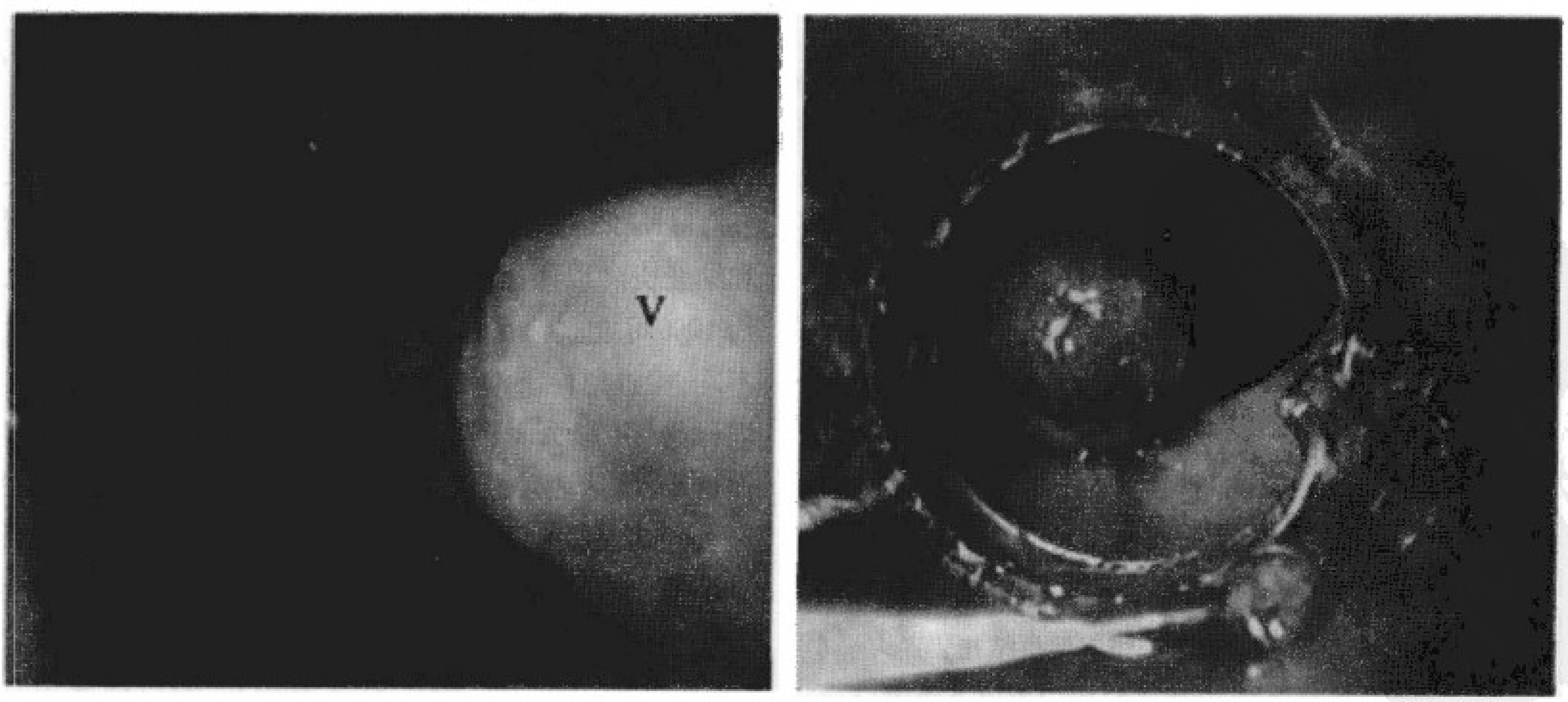



**图 132-2** 内镜所见食管壁(V)静脉曲张(左)。右为已在内镜下结扎处理的曲张静脉影像。

80%)显然为优。内镜所见出血性损害的外观,还有助于再出血风险的预测,从而有助于病人的分类和治疗考虑。此外,最重要的可能是:大多数病例单由内镜检查和处置,即可有效制止出血。出血复发的风险减低,故住院时间缩短,需要手术的也随之减少。

一般说来,只能在血流动力学和呼吸参数皆已取得充分稳定后,才能进行内镜检查。但内镜检查前应否洗胃,仍有争议;有些内镜师主张洗胃,有时甚至是以大孔胃管洗胃,有些内镜师则不作洗胃准备,以防发生伪差。随后的内镜检查时间,取决于两项因素,即出血轻重和病人风险状况。活动性、持续性或严重出血(失血量>3 单位)病人,应紧急进行内镜检查。这类病人最好在重症监护病房(ICU)进行内镜检查,因为他们最易发生吸入事件,需做紧急插管保护气道,以利呼吸。出血较缓或非活动性病人,可以"半择期性"(semielective)方式(一般在 12 ~24 小时内)进行内镜检查,但是即使是这些病情稳定的病人,亦可在极早期进行内镜检查(也许就在急诊室进行),

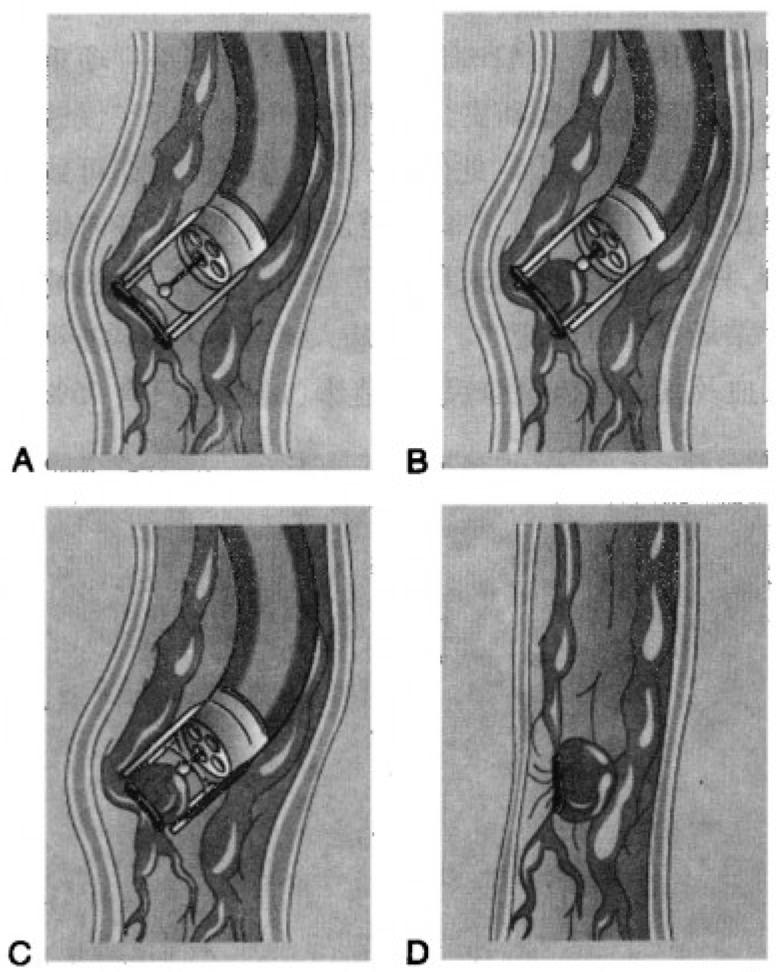



图 132-3 内镜下曲张静脉结扎术。A,带有结扎装置的内镜,插至紧依胃食管交接处上方的曲张静脉。B,通过吸引,把含曲张静脉的黏膜引入内镜末端由结扎装置构成的死腔中。C,提拉绊网,在吸人组织周围留下条带。D,结扎完成。

这样对病人的分类更为可靠。

上消化道损害所致出血,大多皆可在内镜下有效控制。内镜师决定是否需要内镜治疗时,除损害外观,还要考虑的因素如年龄(年龄较大的病人再出血风险高)和开始出血时的轻重(它与再次出血风险大小直接相关)。非静脉曲张出血的血管,处置方法甚多,如注射(肾上腺素、盐水、硬化剂)、热凝(激光或电烙)和机械性方法(钳夹)等。美国对消化性溃疡出血最常用的是稀释肾上腺素注射与电凝的联合疗法。经此处置,90% 以上病例皆可收到一期止血效果;再出血者 20%,再次内镜处置可望收效者约居其半。继续出血(主要是十二指肠球后壁的大溃疡)一般都做血管造影(栓塞出血血管)或手术治疗。

静脉曲张出血内镜处置亦可收效,成功率与溃疡出血相似(图 132-2)。条带结扎(图 132-3)或硬化治疗皆可止血,亦可二者联合应用。内镜治疗未能收效的病人,考虑经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)者已在增多;传统分流手术已很少用于静脉曲张出血的治疗。即使内镜止血一举成功,长期防止再出血,亦需安排内镜复查,直至曲张静脉完全封闭。这类病例以结扎处置为好,副作用较少。现正从事的研究领域是:从未发生过出血的大型食管静脉曲张病人,是否应在内镜检查时以结扎方式治疗(一级预防)。已发表文献的荟萃分析提示:这样的治疗比现行治疗主流(β 受体阻滞剂)可能更多一些优点。

## 急性下消化道出血(第 133 章)

急性下消化道出血最常见的原因是血管发育不良(angiodysplasia),其次是憩室病(diverticulosis)、肿瘤和结肠炎。以便血(hematochezia)症状就医的病人中,约 10% 可能是小肠损害引起的。但与上消化道出血不同,检查急性下消化道出血,没有任何单项检查项目堪称最优(彩页 1 图 132-4)。40 岁以下青年病人,出血量小,临床表现高度提示来自肛门直肠(如血液出现在大便表面或在手纸上),可能只需做可屈性乙状结肠镜检查。反之,如出血已发生血流动力学影响,则可能首先要做上消化道内镜检查,以除外上消化道中损害(主要是幽门以下),因出血过于活跃,致以便血出现(急性上消化道出血病例中,有此现象者在 10% 以

上)。待出血放慢或停止,病人已做过适当肠道灌洗后,传统作法即建议结肠镜检。推迟结肠镜检查的缺点是,如发现动静脉畸形(彩页1图132-4)、憩室之类损害,可能无法确定是否即为出血部位(在这种情况下,参照放射及闪烁摄影资料至关重要)。因此有些专家主张急性下消化道出血时,可以不经准备,紧急进行诊断性内镜检查,据报道成功率约50%。

## 隐性消化道出血及缺铁性贫血(第133章)

正常大便中损失的血量每日不到2~3 mL,而大多数常规便潜血试验能检出的失血量在每日10 mL以上。因此缺铁性贫血病人即使此试验阴性,别无其他明显失血途径,仍应深入检查消化道,大部分病例都会发现某种消化道损害。虽然引起明显消化道出血的损害,大多也会造成隐性失血,但在任何情况下隐性出血几乎都不应归咎于憩室病及痔。检查隐性出血及缺铁性贫血,内镜皆优于放射检查,因其能发现扁平损害,特别是血管畸形,而有此类损害的病例约在6%以上。如上、下消化道内镜检查皆为阴性,可再做小肠放射线造影,检查始达完全。但如病人仍有出血症状,则可做肠镜检查(用极长的上消化道内镜插入小肠)和胶囊内镜检查(见后),可能有助于小肠损害如肿瘤或血管瘤的发现。

"胶囊内镜检查"(capsule endoscopy)是一项创新检查项目,即以可咽下的一次性胶囊,通过消化道时拍摄的彩色视频图像,由病人挂在腰上的器材接收和记录,而病人仍能从事自己的日常活动。检查结束时,把信息下载到电脑,经过处理,即可显示异常改变。胶囊本身可以无害地随大便排出。现在这种形式的胶囊还不能用于上消化道和结肠的影像检查,也没有治疗作用。但是在它的帮助下,医生能够看到整个小肠黏膜的细节,从而有可能发现虽不常见但很重要的损害,如其他影像检查时可能疏漏的血管畸形和小肿瘤。

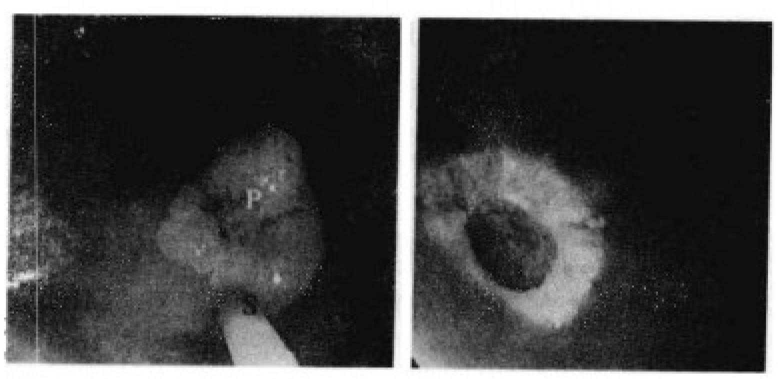



**图132-5** 内镜息肉切除术。左,经内镜送入圈套(勒除器)(S),到达息肉(P)周围。右,烧烙,息肉以环状刀切除,留下黏膜的清洁缺损。

## 结肠直肠肿瘤(第200章)

临床或放射线检查疑为大肠肿块性损害,结肠镜检查(colonoscopy)最为准确。内镜检查结肠直肠肿瘤的最大效果可能是在筛检和预防领域。结肠直肠癌由腺瘤向癌的发展过程,为预防提供了相对独特的时机。如由筛查项目发现病人患有息肉,而又将该息肉切除,癌即可被基本防止。现在根据息肉大小、有无蒂柄,已有不同安全有效的息肉切除办法可供选用(图132-5)。结肠镜检查作为中度风险(即一切50岁以上个体)的首选筛查方法,已为越来越多的专家所认可。发现有隐匿性腺瘤性息肉(adenomatous polyps)的病人,应进入监视项目,所需结肠镜检查频度仍未一致,一般为1~3年一次。

对结肠直肠癌的高风险病人,包括已有明确的遗传综合征和一级亲属中有结肠直肠癌病史的病人,应给予更加严密的筛查监护。此外,病程久远(>8年)、累及整个结肠的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)病人,发生结肠癌的风险也会增加,20年后约0.5%~3%。因此对这些病程久远(全结肠炎8年,左侧结肠炎12~15年)都应建议定期做结肠镜监护,发现发育异常或癌,即应作结肠切除术。

"模拟结肠镜检查"(virtual colonoscopy)即由腹部CT数据,重建直肠腔内图像,此法检查极为敏感,但近来发现假阳性率亦高,似难用于普遍筛查。

## 慢性腹泻(第141章)

内镜检查对持续腹泻的病人,可能极有帮助。内镜检查时机,常取决于临床表现。血性腹泻时,初步检查即应包含下消化道内镜检查,以追索炎症性肠病(第142章)。慢性腹泻病人往往是在初步常规检查未能作出特异诊断时,再安排内镜检查的。根据临床表现,选用上、下消化道内镜。如疑为吸收不良性病变,可能要做上消化道内镜检查,由空肠及十二指肠

活检追索成年型乳糜泻①及更少见损害如淋巴瘤、Whipple 病(对这类病变,盲目小肠活检已为内镜下活检基本取代)。反之,对疑为分泌性腹泻的病人,则须由结肠镜取材活检,以追索明显的炎症性肠病(inflammatory bowel disease)和比较隐晦的病变如微观或淋巴细胞性结肠炎,只有对活检标本进行周密检查后才能作出诊断。

免疫功能削弱病人感染人类免疫缺陷病毒的腹泻,内镜检查应视免疫抑制程度和是否需要寻找可治感染而定。如大便常规检查阴性,而 CD4 计数 < $100/mm^3$,应做内镜检查以及时发现巨细胞病毒、鸟复合物分枝杆菌、微孢子虫病之类病原体。粪便量少并有里急后重(tenesmus)提示直肠结肠炎,对此乙状结肠镜加活检一般即可,无需进行全面结肠镜检查。但如有上消化道症状(腹泻量大,腹胀,消化不良等),可能先做上消化道内镜加活检为宜。

## 其他适应证

上消化道内镜已成为意外或故意吞下**异物**的相对迅速而非介入性取除方法。这里把握取除时机至关重要,因为吞下的物件一旦进入小肠,即非内镜所能涉及。任何异物如已引起症状,或有潜在危险性(如电池、锐器之类),皆应取除。一般说来,宽逾 2.5 cm 或长逾 13 cm 的物件,很难出胃,亦应取除。有时食物嵌顿在食管,也需内镜取除(图 132-6)。但这种情况几都表明有内在功能或结构性原因存在(第 136 章),故在急性问题解决后,应做彻底诊断检查。

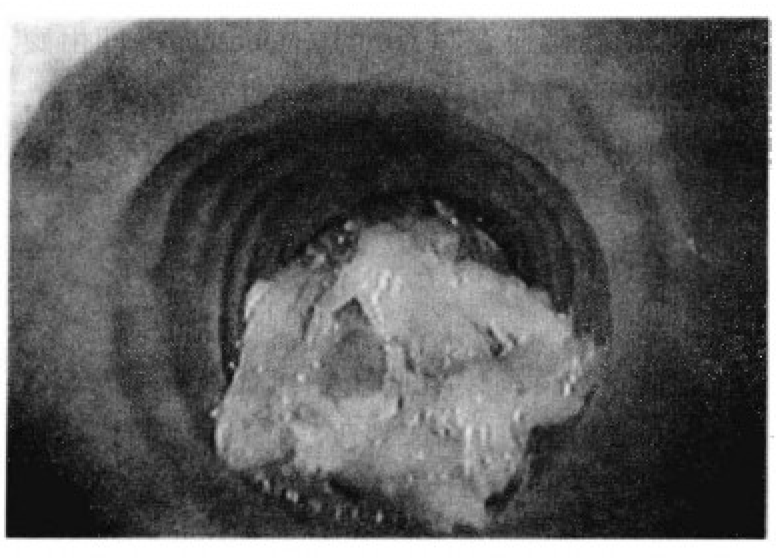


**图 132-6** 青年男子的食团嵌顿,内镜检查发现为环状食管。表现典型,可能为先天性,也可能为获得性,继发于反流性或嗜酸性粒细胞性食管炎。

吞服**腐蚀剂**(第 106 章)的病人,由于口咽损害度与远端脏器损伤相关性不大,故一般皆应紧急进行上消化道内镜检查。此举可将病人归入发生并发症的高险和低险组,进行适当监护和治疗。

引起**恶心呕吐**的各种病因中,有几种是特别适合内镜诊断的,如黏膜损害、未设想到的反流性疾病等。**新发便秘**症状(第 134 章)特别是年逾四旬的病人,应做结肠镜检查以排除癌性阻塞。假梗阻(非梗阻)性结肠扩张即 Ogilvie 综合征(第 134 章)病人,结肠镜检查亦有助益,因为当结肠直径 >9 ~ 12 cm 即有破裂之虞,需由结肠镜减压,有时应紧急进行。消化管腔包括食管(彩页 1 图 132-7)、幽门、十二指肠和结肠的癌性梗阻,现在都能以可张金属支架(expandable metal stents),在内镜下进行安全有效的姑息性处理,无需为此再事手术。肠饲技术的重大进步,导致经皮内镜下胃造口术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)的推出,这种相对简便而安全的内镜技术,几已取代安置胃管的剖腹术。由 PEG 又进而推出经皮内镜下空肠造口术(PEJ),即经胃管插长管通过幽门进入空肠,采用这些处置的最常见指征是神经性咽下障碍或头、颈癌症患者,需以此保持营养摄入。但预期生活时间已甚短暂的病人,无需 PEG,鼻胃插管即可。PEJ 最初是为防止吸入而推出的,但它并不能预防此并发症,现在 PEJ 的主要适应证是胃排空明显障碍。PEJ 逆行移动极为常见,故须频为更换。

## 胰胆管内镜检查(影像技术)

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP)是采用特制侧视内镜(十二指肠镜)以进入十二指肠第二部。再以小管插入胆和胰管,在荧屏监护下,注入放射对比剂。插管和造影成功率可达95%。有些医疗中心采用一种管径极小的“婴儿”内镜,深入到要求检查的管道(胆管镜或胰镜检查),直接观察管内病理改变。ERCP

①celiac sprue,即谷蛋白肠病(gluten enteropathy),或称“非热带性口炎性腹泻”。

——译者

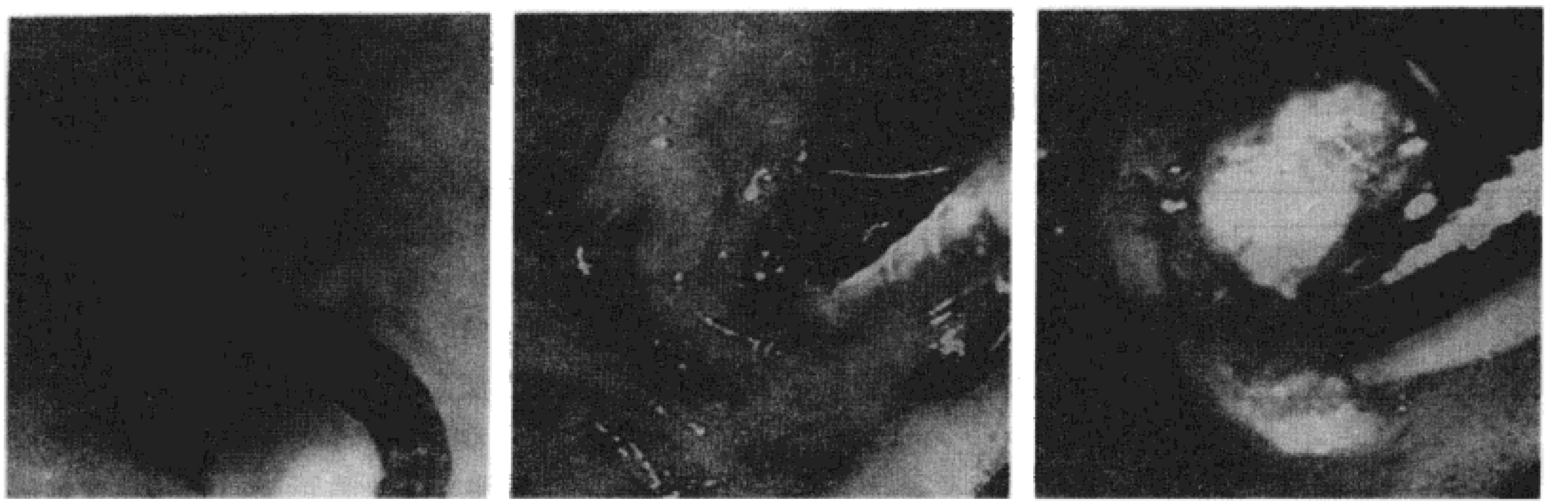


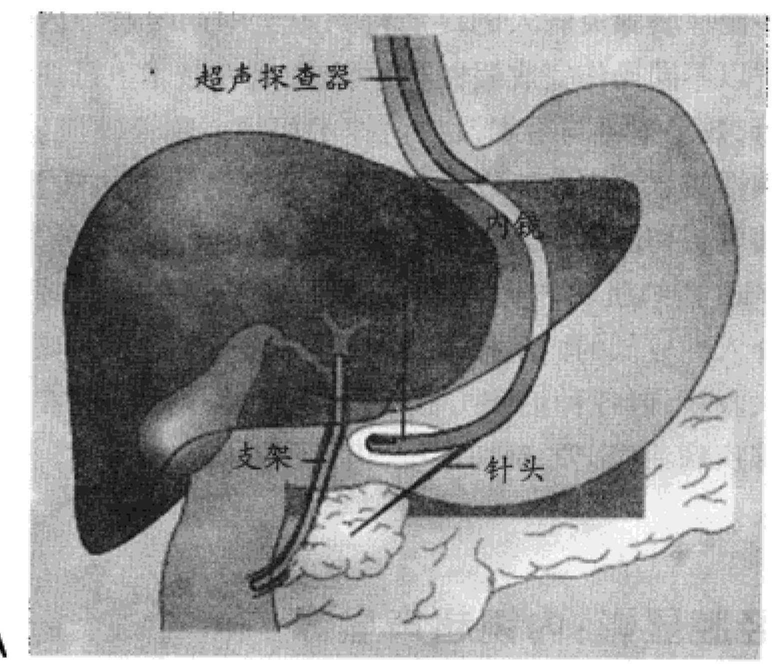
**图 132-8** 括约肌切开，由胆管取出胆石。左，内镜逆行胆管造影显示结石(箭头)在胆总管远端。中，内镜下胆管由括约肌切开器以金属线切割壶腹顶(括约肌)。右，从内镜送入小篮，取出胆管中结石。

可能是技术要求最高的消化道内镜检查项目，发生严重并发症的风险最高，主要如胰腺炎，发生率约5%。

## 疑有胆道病变(第148章，第158章)

胆汁淤积病人的诊断检查，应由阻塞性与肝细胞性病因的鉴别开始。阻塞性黄疸的最常见病因是胆总管结石以及胆管和胰腺肿瘤。介入性较小的常规影像检查如超声、计算机体层摄影(CT)、磁共振成像(MRI)等，虽能揭示胆管扩张和肿块性损害，但在反映远端胆总管和胰腺病变上，敏感度和特异性皆嫌不足，而阻塞性损害大多皆发生在此二部位。还有些胆道病如硬化性胆管炎(sclerosing cholangitis)，虽不引起胆管扩张，但在胆管造影时则有典型改变可见。此外，胆管造影时如能应用细胞刷(cytology brushes)和活检钳(biopsy forceps)之类器材，还能为胆道损害的诊断提供更多资料。在有经验的专家操作下，无论经皮还是内镜下胆管造影，成功率都很高，但内镜能直接看到壶腹区，实施括约肌切开术，还可防止与穿刺肝包囊有关的小风险：胆汁逸漏。

近几年来，由腹部磁共振成像资料推出的数字重建技术：磁共振胆管造影术(magnetic rosonance cholangiopancreatography，MRCP)已被广泛用作胰胆系统的影像检查技术，敏感性和特异性均极高。由于此法检查相对安全，因此很多专家现在主张对可能性不大的病变，也可以此筛查。但对发病概率高的病



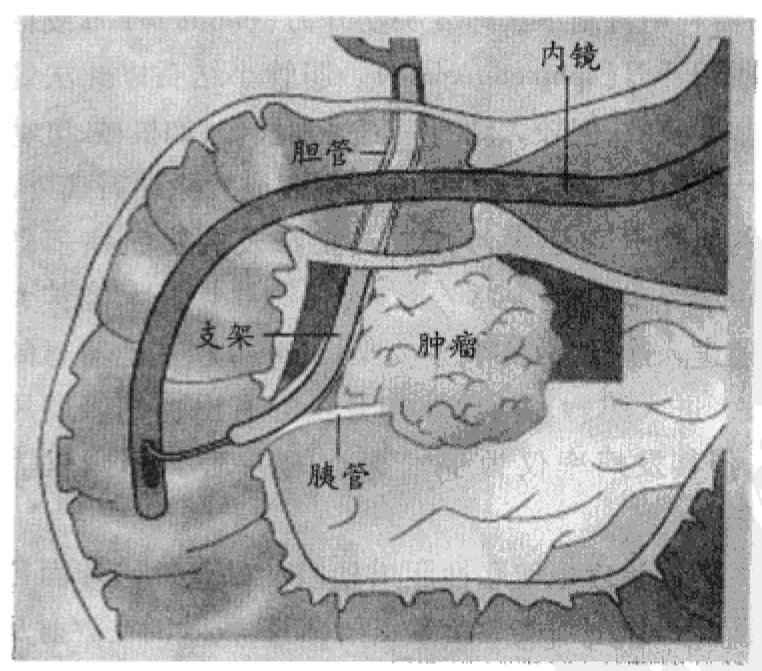




**图 132-9** 内镜超声引导下胰肿物活检(A)和向内镜逆行胰管胆造影显示的胆管癌性阻塞处放置支架(B)。(由 Brugger WR，Van Dam J. Pancreatic and biliary endoscopy. N Engl J Med，1999，341：1808－1816. 1999年版权属马州医学会，并保留一切版权。)

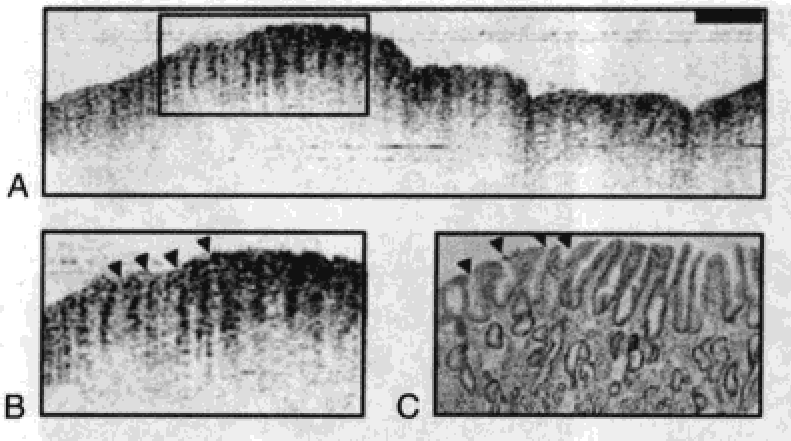



**图132-10** A,胃的光学相干断层摄影(optical coherence tomography),现正研究中的一种内镜技术,由它提供的浅层上皮高分辨度影像,与显微镜检查不相上下。标度条杆500 μm。B,A的放大。胃小凹清晰可见,为腺上皮内反射比(reflectance)较低区(箭头)。C,与B对应的组织学像。胃小凹以箭头表示。(苏木精伊红染色。原大×40)(由 Bouma BE, Tearney GJ, Compton CC, Nishioka NS. High-resolution imaging of the human esophagus and stomach in vivo using optical coherence tomography. Gastrointest Endosc, 2000,51:467-474.)

例,仍以ERCP为首选项目,因为它还具有治疗选项。

美国每年实施胆囊切除术的病人,约为60万例,约5%~10%手术前或后是以胆管结石出现的。这些病人内镜下切除结石的成功率在90%以上,一般皆需切开括约肌(图132-8)。Oddi括约肌为一肌带,在Vater壶腹区包绕远端胆总管和胰管,切断此肌(括约肌切开术)是内镜下胆管治疗的主要环节之一,需利用特制工具即乳头切开刀(papillotome)或括约肌切开刀(sphincterotome)。胆管小结石以此法处置常即收效,但较大结石尚需另加操作,如机械、电动液压或激光碎石,皆可在内镜下完成。除结石病外,括约肌切开术还可治疗乳头狭窄及乳头肌痉挛即Oddi括约肌功能失常。此外,括约肌切开术能扩大胆道进入途径,故亦利于支架(stents)和其他器材的通过,进入胆管。括约肌切开虽亦有出血的轻微风险,但其发病率仅为手术探查的1/3,费用则仅为其20%。

内镜治疗也使恶性胆道梗阻的姑息性治疗面目一新。操作上需安放留置支架,而其收效则在放射及外科处置之上。塑料支架虽是治疗主要器材,但金属支架实更经久,故对预期生存时间较长的病人,或更可取。

## 胰腺疾病(第145章,第201章)

不以阻塞性黄疸出现的胰腺疾病,如胰体和胰尾癌和较少见的慢性胰腺炎,亦可应用ERCP。病史及常规实验室检查皆无显见危险因素的急性或复发性胰腺炎病人,亦可适用。胰管造影所见解剖异常,可能正是胰腺炎的发病原因,如先天性异常(胰腺分裂〈pancreas divisum〉、环状胰〈annular pancreas〉)、管内肿瘤等,Oddi括约肌功能失常可能亦属之。这类病例还可由胆管收集胆汁,送检晶体即所谓微观结石(microlithiasis),有些病例虽无宏观结石,亦可由此引起胰腺炎。慢性胰腺炎最常见原因是饮酒过多,可由胰腺造影确诊,并能提示病情轻重,确定导管损害,从而可由内镜(见后面)或手术方法进行治疗。病情较为隐匿的病例,以胰泌素(secretin)激发后收集胰液送检,有助于外分泌障碍的诊断,而使胰腺慢性损伤得以明确。

有些急性胰腺炎(第145章)可能是胆石梗阻引起的,故亦可用ERCP。严重胆汁性胰腺炎病人,病程早期紧急ERCP可能有益,因可发现和清除胆总管结石。同样,淤积性(smoldering)急性胰腺炎姑息疗法未能收到满意效果时,可能亦需ERCP以发现胰或远端胆管中梗阻性损害并予矫治。

胰腺疾病的治疗性内镜技术尚在发展中。解除导管狭窄(如内镜下清除胰石或扩张狭窄),可使某些慢性胰腺炎病人的疼痛得到短至中期缓解。内镜下以不同操作完成假性囊肿引流,现在技术上已属可行,效果则可与手术及放射技术相当。胰管破溃(如胰性腹水时)常能以内镜下安置支架的方法矫治。胰乳头切开术对某些复发性胰腺炎病人如胰腺分裂、Oddi括约肌功能失常等,可能也是有益的。虽然以介入性较低的内镜技术,处置这些临床难题是一项重大收获,但各种治疗方式(手术、放射、内镜等)在胰腺疾病治疗上的确切地位,仍待深入研究澄清。

## 经腔显影:内镜超声显像

内镜超声显像检查(endoscopic ultrasonography, EUS)的应用,是胃肠病学上一项重大成果。把超声

换能器组合到可屈性内镜顶端,或应用品质极佳的超声探针(ultrasound probes),一些表层投照时未能发现的胃肠损害,包括肠壁内损害等,也像位于上方的损害一样(如胰及淋巴结损害),皆可显像。EUS 的另一作用是引导细针抽吸,为可疑损害作出病理诊断(图 132-9)。很多情况下,这种检查法比常规放射技术如腹部超声及 CT 等更为准确。因此 EUS 也许是诊断胰腺肿瘤最佳的单项检查技术(第 201 章),特别是小型内分泌瘤,敏感度接近 95%。对胃肠道黏膜下和其他管壁损害亦为首选影像检查(总准确率 65% ~70%),对各种胃肠道肿瘤的分期,总准确率亦在 90% 以上。而手术前分期对于食管和胰腺癌之类肿瘤的处理,是至关重要的;EUS 对比较常规的放射学检查有补充作用,故能为这些病例手术治疗时的切除和治愈可能性作出评估。

除了这些重要诊断价值外,EUS 还迅速发展为一项治疗工具。EUS 引导的腹腔丛破坏术(celiac plexus neurolysis)就是一例,以此治疗胰腺癌病人的疼痛似甚有效。遗憾的是用于慢性胰腺炎病例,似非如此有效。

## 今后展望

传统内镜检查,包括以上所述各种项目,都只是单纯反映组织对光的反射。但光与组织相互作用的方式很多,包括荧光、吸光度(absorbance)和散射(scatter)。现正利用这些不同的相互作用,开发出很多检查器材,揭示简单内镜检查时不能获悉的组织生物学情况。这些称为光学活检(optical biopsy)(图 132-10)或生物内镜(bioendoscopy)的新技术,发展迅速,正就它们与当前内镜技术的互补性进行测试,从而把检测的准确性提升到一个新水平。

推荐阅读

Keymling M. Colorectal stenting. Endoscopy, 2003,35:234 - 238.
内镜安放支架,能解除结肠直肠癌性梗阻,避免高风险剖腹和切除术。

Pearce CB, Duncan HD. Enteral feeding. Nasogastric, nasojejunal, percutaneous endoscopic gastrostomy, or jejunostomy: Its indications and limitations. Postgrad Med J, 2002,78:198 - 204.
有关肠饲现状的综述。讨论鼻胃和鼻空肠插管、经皮内镜胃造口及空肠造口术的适应证和缺点。

Ransohoff DF, Sandler RS. Screening for colorectal cancer, N Engl J Med, 2002,346:40 - 44.
讨论结肠直肠癌的各种筛查方法,并对操作规范有所评介。

Triadafilopoulos G. Endoscopic therapies for gastroesophageal reflux disease. Curr Gastroenterol Rep, 2002,4:200 - 204.
胃食管反流病的内镜治疗。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,游亚东,闫蓉 校)

# 第 133 章

# 消化道出血和隐性出血

David J. Bjorkman

消化道出血(gastrointestinal hemorrhage)是临床常见病,可以急性上消化道(Treitz 韧带近端)出血或急性下消化道(Treitz 韧带远端)出血出现,也可能是以缺铁性贫血或便潜血试验阳性出现的隐性出血。

## 上消化道出血

美国每年因 Treitz 韧带近端的上消化道出血而住院的病人约 250 000 ~ 300 000,耗资约 25 亿美元。上消化道出血的最常见原因是消化性溃疡(第 138 章)和食管胃静脉曲张。静脉曲张出血(彩页 1 图 133-1)的最常见病因是门静脉高压(第 156 章)。上消化道出血的次常见原因有 Mallory-Weiss 撕裂(彩页 1 图 133-2),癌症,侵蚀性病变,血管异常等(表 133-1)。

**表 133-1**

**上消化道出血的病因和轻重***

| 出血部位 | 出血轻重<br>轻至中度<br>(246 例) | <br>重度<br>(140 例) |
|---|---|---|
| **食管** | | |
| 食管炎 | 12% | 7% |
| 溃疡 | 2% | 2% |
| Mallory-Weiss 撕裂 | 5% | 19% |
| 食管静脉曲张 | 5% | 31% |
| 食管小计 | 24% | 59% |
| **胃** | | |
| 胃溃疡 | 15% | 14% |
| 幽门前溃疡 | 2% | 4% |
| 幽门管溃疡 | 4% | 2% |
| 胃黏膜糜烂 | 2% | 0 |
| 胃炎 | 7% | 0 |
| 胃静脉曲张 | 1% | 2% |
| 门脉高压性胃病 | 2% | 0 |
| 胃癌 | 2% | 0 |
| 胃息肉 | 0 | 2% |
| Dieulafoy 损害 | 0 | 0 |
| 胃小计 | 35% | 24% |
| **十二指肠** | | |
| 溃疡 | 30% | 15% |
| 十二指肠炎 | 8% | 0 |
| 主动脉肠瘘 | 0 | 2% |
| 胰假性囊肿 | 2% | 0 |
| 括约肌切开术后 | 1% | 0 |
| 十二指肠小计 | 41% | 17% |
| 总计 | 100% | 100% |

*表中位数字是美国旧金山市综合医院 3 年中诊断性内镜检查的统计。

仿 Cell JP. Gastrointestinal hemorrhage and occult gastrointestinal bleeding. In Goldman L, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

### 诊断

急性上消化道出血大多以呕血(hematemesis)出现,活跃的出血亦可以便血(hematochezia)出现。消化道内镜检查仍然是上消化道出血的首选诊断和治疗技术。需住院的急性上消化道出血病例的死亡率,年轻患者约近 4%,老年病例有高达 15% 的报道。

#### 紧急检查和治疗

任何失血明显的病例,最初都要关注血管内容量的缺失和恢复,首先是注意检查血压和脉搏,包括有无体位性改变。血红蛋白浓度和血细胞比容(hematocrit)反映急性失血量虽不尽可靠,但仍不失为一很实用的基础数据。接通静脉通路和积极补充容量,可使急性上消化道出血的发病率减低,一切消化道失血显著病人,都应立即进行。初期恢复容量可用等渗电解质溶液,直到生命体征稳定。血制品应根据病人临床情况决定。

**表 133-2**

**临床风险评分***

| 情况 | 项目评分 0 | 1 | 2 | 3 | 本项评分 |
|---|---|---|---|---|---|
| 年龄 | <60岁 | ≥60而≤79岁 | ≥80岁 | | (本项极值=2) |
| 休克 | 心率<100/分,收缩压≥100 mmHg | 心率≥100/分,收缩压≥100 mmHg | 收缩压<100 mmHg | | (本项极值=2) |
| 并存疾病 | 无 | 无 | 心衰<br>心肌缺血<br>癌症(未扩散)<br>其他并存疾病 | 肾衰<br>肝病<br>癌症(扩散) | (本项极值=3) |
| 总分 | | | | | (本项极值=7) |

* 根据初查所见评估的急性上消化道出血死亡率。总分≤3为临床风险低(死亡率≤12%),总分≥4为临床风险高(死亡率≥20%)。

仿 Rockall TA, Logan FRA, Devlin HB, Northfield TC. Steering committee of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Gut, 1996, 38:316-321.

## 检查出血水平

内镜检查(第132章)是确定出血部位的首选方法,如有明显呕血或呕出咖啡渣样物病史,应考虑为上消化道出血。只有黑便史,虽能提示但还不是Treitz韧带近端出血的特异标志。小肠和结肠近端出血时,如结肠通过迟缓,也可使大便发黑而难以鉴别。便血更多提示下消化道出血,但也有多达10%病例是活跃的上消化道出血所致。

如急性出血部位疑在上消化道,则鼻胃插管抽吸发现活动性出血损害的敏感度是80%,鼻胃插管抽吸有血提示出血在Treitz韧带近端。但也有约20%病例由于插管到达位置不当,或幽门痉挛或梗阻有碍血液自十二指肠回流而使吸出物出现假阴性。鼻胃插管抽吸在确定出血是持续性还是复发性以及在出血速度的估计上,也很有用。

## 诊断性内镜检查

待血流动力学情况稳定后,就应取得病人同意进行内镜检查,除非操作风险已超过它可能带来的效益,至少是暂时如此(如病人正处于休克状态),或内镜检查结果也不能改变病人的治疗结果。内镜检查确定上消化道出血部位的敏感性是92%,特异性则接近100%。胃内如有血液和血块存留,可使内镜检查的敏感性受到限制,此时应在内镜检查前,先以大检取样,以利幽门螺杆菌感染(*Helicobacter pylori* infection)(第137章,第138章)的测试和恶性损害的诊断(第199章)。相形之下,钡剂检查的敏感性只有54%。急性上消化道出血时钡剂检查应属禁忌,因为它会干扰以后的内镜检查以及血管造影和手术。

**表 133-3**

**由内镜检查所见评估再出血和死亡风险**

| 内镜所见 | 再出血风险 | 死亡率(%)] |
|---|---|---|
| 活动性出血 | 55 | 11 |
| 可见血管 | 43 | 11 |
| 血块贴附 | 22 | 7 |
| 平斑 | 10 | 3 |
| 基底清洁 | 5 | 2 |

仿 Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. N Engl J Med, 1994, 331: 717-727.

细致周密的内镜检查,不但能确定上消化道出血来源,对预后的评估也很准确(包括再出血概率、发病率、死亡率等)。其他与发病率、死亡率增高有关的临床危险因素还有年龄(高龄)、休克、出血量、是否需要输血、住院期间发生出血以及临床共患疾病的存在等。现已提出并落实了一个评分体系(表133-2),以临床因素来预测再出血风险和死亡率。

内镜所做溃疡分类,已一再证明是预测再出血率、发病率和死亡率的准确方法(表133-3)。无高危征象的病例(即溃疡基底清洁或为色素性平斑)再出血率极低,死亡率亦微不足道。

## 内镜分拣:低风险病人内镜检查是否值得

虽然内镜检查能改善病人转归,似乎是不言而喻的,但是随机试验也已证明:单是**诊断性**内镜检查,并不能改善死亡率、再出血率、手术需要和住院时间。绝大多数(75% ~80%)溃疡出血病人的出血都会自行停止,也使这些病人的早期内镜检查作用受到限制。但是近来的前瞻性研究也证明:一切非静脉曲张性急性上消化道出血病人都作急诊内镜检查,可以从中发现约30%病例无论临床和内镜情况都符合再出血和发病率低风险类(表133-2,表133-3),可以安全地在门诊接受治疗,因而使医疗费用大为减少。反之,以同样标准确定的再出血高风险类病例,亦可早期进行内镜治疗,最好是在住院前进行,并把他们归类到需要更严密医疗监护的一类。因此急诊内镜检查作为分拣工具,在上消化道出血中已被迅速接受,成为一项符合经济效益的规范操作(图133-3)。●

## 治疗

### 内镜治疗

20%非静脉曲张性上消化道出血并由鼻胃插管或内镜检查确定为持续或反复出血的病例,内镜治疗可使发病率和死亡率减低。现有各种内镜技术,疗效似皆相似,但在封闭出血血管和保持止血的方法上不尽相同。主要方法可以分为加热凝固、注射疗法和机械压迫等类。最常用的加热法是以电流通过热能封闭血管。活动性出血病人经过这些方法处理,90%都能达到止血目的,再出血率也减低50%以上。●

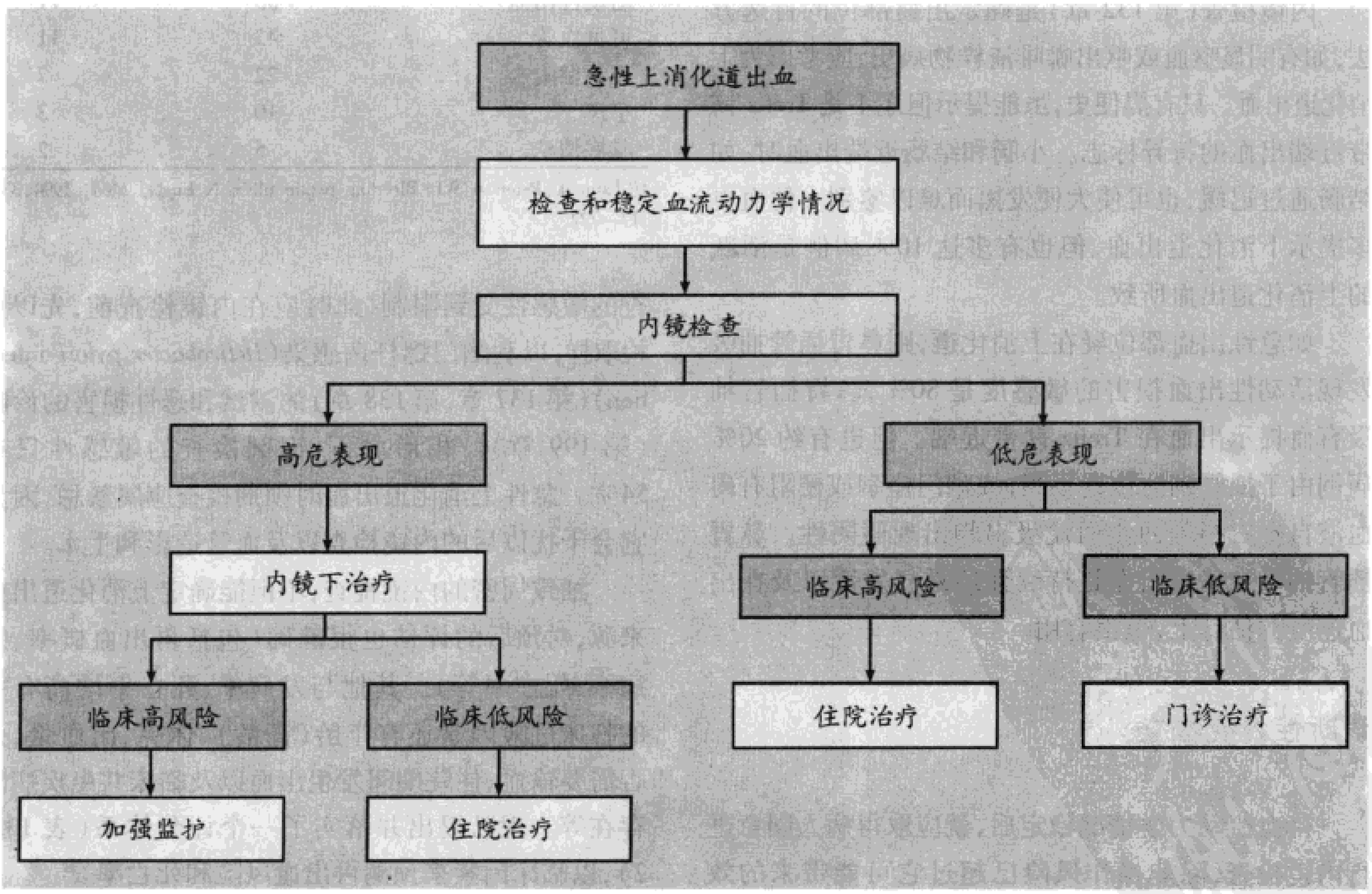



**图133-3** 急性上消化道出血时的内镜分拣。由此确定病人所需医疗监护水平,符合病人经济效益。无再出血临床危险因素和溃疡情况低风险(基底清洁,低平色素性损害)的病例,可在门诊接受治疗。高危损害(活动性出血,不出血但有血管可见)和有临床危险因素的病例,则应接受内镜治疗,并按病情收入监护级别适当的病房。临床和内镜危险因素的含义见表133-2,133-3。

表 133-4

**因急性下消化道出血而住院的219例最终诊断**

| 诊断 | 例数(%) |
|---|---|
| 结肠憩室 | 91(42) |
| 结肠直肠恶性损害 | 20(9) |
| 缺血性结肠炎 | 19(9) |
| 急性结肠炎,病因不明 | 11(5) |
| 痔 | 10(5) |
| 息肉切除术后出血 | 9(4) |
| 结肠血管发育异常 | 6(3) |
| Crohn 病 | 5(2) |
| 其他* | 22(10) |
| 不详 | 26(12) |

*粪性溃疡,3;小肠肿瘤,3;感染性结肠炎,2;放射性直肠炎,2;小血管炎,2;急性回肠炎(病因未详),1;结肠良性肿瘤,1;结肠憩室炎,1;结肠血肿,1;Meckel 憩室,1;溃疡性直肠炎,1;直肠出血,来源不明,1;回肠,1;结肠肝曲,1;回结肠吻合处,1。

仿 Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: A population-based study. Am J Gastroenterol, 1997,92:419-424.

上消化道出血时最廉价的内镜治疗法是向出血部位注射盐水或稀释肾上腺素。此法处理初期效果一般亦与热疗相似,但长期止血功效则未必相同。●,●加热和注射疗法亦可联合用于控制出血,对损害进行确切的治疗。机械止血如应用止血夹和橡皮条带结扎,疗效都与热疗相似。少数初期内镜处理后再次出血的病例,再次内镜处置成功率仍高,可使手术需要减少。●

### 药物疗法

消化性溃疡病的最常见原因是幽门螺杆菌感染和服用抗炎药(NSAID)(第138章)。一切溃疡出血病例,都应停用 NSAID,幽门螺杆菌感染亦需治疗。

现在已有充分证据证明:严格抑酸,可使内镜检查高危病人再出血率减低。大剂量奥美拉唑(omeprazole)静脉注射和口服,都能使病人转归明显改善(再出血,住院时间,输血需要等),收效在 $H_2$-受体拮抗剂之上。可能是由于胃内 pH 增高,可使凝血和血小板聚集功能增高。因此一切急性上消化道出血病人,都应严格抑酸。●

### 非溃疡性急性上消化道出血

非溃疡性急性上消化道出血的最常见原因是静脉曲张出血。处理是综合性的,包括药物(奥曲肽〈octreotide〉,生长抑素〈somatostatin〉)、内镜(带扎,硬化疗法)和机械方法(气囊填塞)等联合治疗(图156-2)。

大多数非消化性溃疡、非静脉曲张性上消化道出血,都可以上述同样内镜处置法治疗,收效率亦同。这些病因中,最常见的是胃食管接合部撕裂,即 Mallory-Weiss 撕裂(第136章),上消化道出血中,约占5%~14%。Mallory-Weiss 出血一般都能自行停止,如出血不已,应按消化性溃疡出血处理。Dieulafoy 损害是黏膜下异常动脉侵蚀进入胃腔,为上消化道复发性剧烈出血的罕见病因。肿瘤也是急性上消化道出血的罕见(<1%)病因。血管损害偶亦可以急性出血出现,但更多是引起慢性少量失血。弥漫性胃糜烂所致出血,可见于危重病人,内镜治疗无效,但预防治疗一般都能防止此症的发生。●

## 下消化道出血

下消化道出血(lower gastrointestinal bleeding)每100 000人口中约有20例,发生率约为上消化出血的1/5。便血是下消化道出血的最常见表现,描述不一,如血性腹泻,直肠血液和血块,栗色大便,或便中混有血液等。消化道任何部位出血,都能发生便血;前已提及,约10%便血是上消化道出血所致。

下消化道出血的最常见病因是结肠憩室(第143章)、血管扩张(第144章)和肿瘤(第200章),以上病变都可随年龄老化而增多(表133-4)。因此下消化道出血最常见于老人,并随着年龄的老化而剧增。初步接诊也与上消化道出血相同,即注意生命体征,积极恢复容量。有过出血、炎症性肠病、放射治疗和服用 NSAID 等病史,对诊断虽有帮助,但仍不能由此确定出血病因。

待病人血流动力学情况稳定后,就应着手确定出血损害并予治疗(图133-4)。结肠血管发育异常(colonic angiodysplasia)可能很难诊断,现在认为它和结肠憩室(colonic diverticula)一样,也是下消化道出血的常见病因。由于很多老人都有结肠憩室,因此未获诊断的血管发育异常所致出血,有时可能被错误归咎为憩室。结肠经过彻底清洁处理后,紧急施行结肠

镜检查,有助于确定出血是由于憩室还是血管发育不良。很多病例的出血损害,是因鲜血块或活动性出血的存在而被发现的。这些损害的内镜治疗,也与前述上消化道出血时相似,也可以减少再出血率和手术的需要。血管损害可以注射、热疗或内镜下激光疗法等处置。钡灌肠对急性下消化道出血没有意义,因为不能由此作出确切诊断,倒是妨碍或推迟更准确诊断方法的实施及其可能获得的治疗效益。

如急诊结肠镜检查未发现出血来源,或出血太快,不能进行结肠镜检查,血管造影(angiography)则可能确定出血部位。血管造影收益自40%~80%不等,但要由血管造影作出诊断,出血速率至少须达1 mL/min。出血部位确定后,局部输注缩血管剂或作出血动脉的选择性栓塞,可使出血减慢或停止,成功率在80%以上。但这两种方法都有造成局部缺血的风险(>10%)。

如出血速率未达到血管造影识别的程度,核闪烁扫描(nuclear scintigraphy)可能有助于出血部位的确

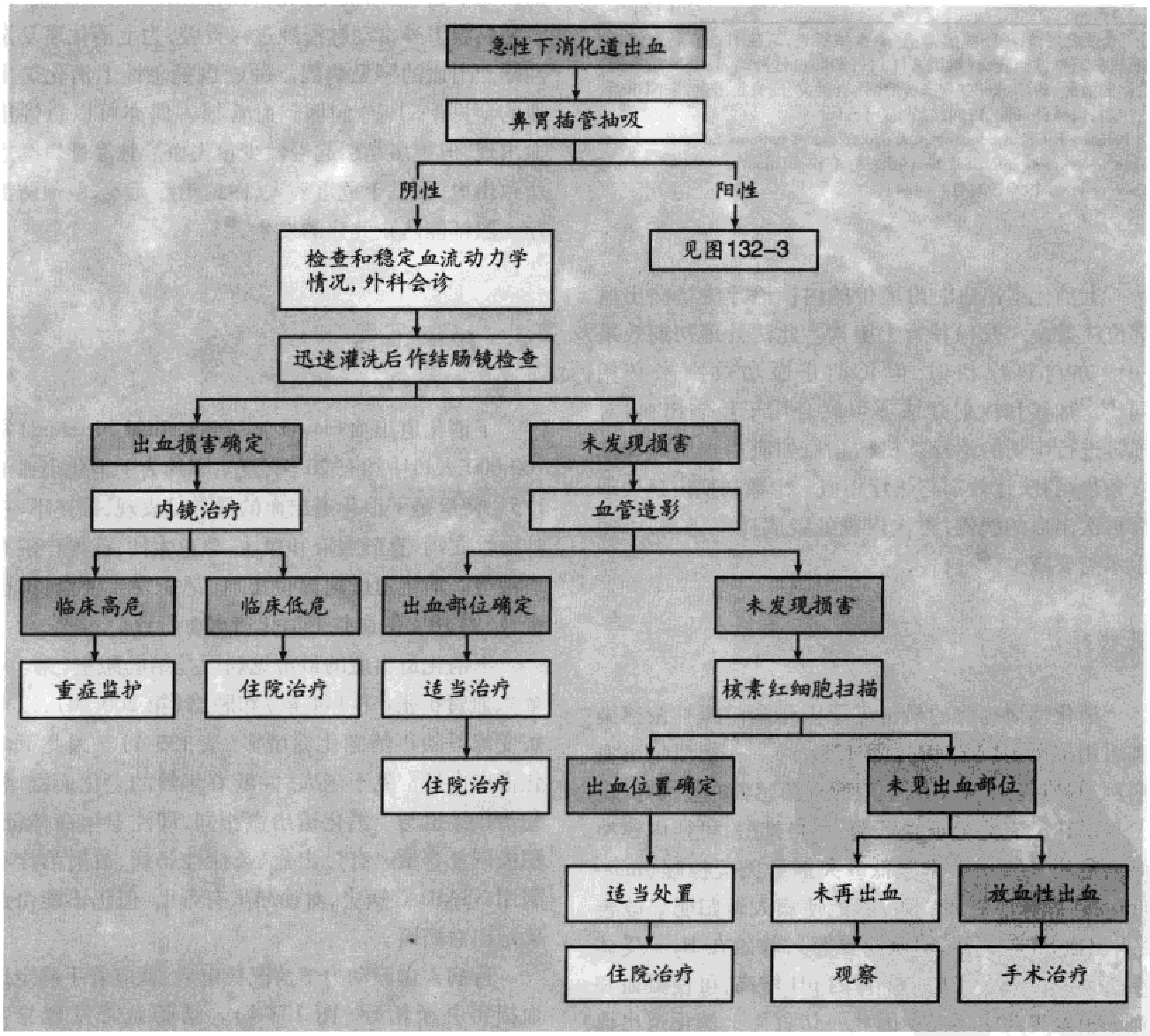



**图133-4** 急性下消化道出血诊疗途径。排除上消化道出血,应做鼻胃插管抽吸。最佳诊断途径是迅速灌洗结肠后,继以结肠镜检查,此举兼有治疗作用。如结肠镜检查未发现出血损害,而出血仍甚活跃,可由血管造影确定和控制出血血管。在出血不很活跃的情况下,可由核素红细胞扫描确定出血较慢的损害部位,引导进一步检查和治疗。出血自动停止但诊断并未明确的病例,应予严密观察。外科会诊应及早安排。但手术治疗则只应限于损害已被确定,或出血呈放血态势,其他任何疗法皆已无能为力的病例。

定,但不能确定损害的病因。所需出血速率,至少亦需0.1 mL/min。在最佳情况下,闪烁扫描的敏感性是85%,特异性为70%。标记红细胞闪烁扫描(tagged red blood cell scintigraphy)有个优点,即可以在核素存留时间内,通过反复扫描来发现间歇性出血。

一切消化道出血病例都应请外科会诊,共同处理,这对下消化道严重出血病例特别重要。要千方百计诊断出血损害,如不可能,至少也要确定涉及的结肠节段,以利手术治疗的进行。针对内镜检查或造影确定的损害进行手术,常能治愈。只有在未能作出定位诊断、现有疗法均未收效而又面对危及生命的出血情况下,才可做经验性全结肠或右半结肠切除术。

## 消化道潜在和隐匿出血

**潜在出血**(occult bleeding)是指从消化道发现的无症状出血,一般都是从常规大便隐血试验(fecal occult blood testing,FOBT)或追查缺铁性贫血而发现的。消化道**隐匿出血**(obscure bleeding)则是指上、下消化道都做过内镜检查,结果阴性,但来源不明的出血仍在继续或又复发。二者都可以复发性或慢性出血出现。

有消化道隐匿出血迹象的病例,开始即应做内镜检查。孤立性FOBT阳性病例,首先应做结肠镜检查(第200章)。这些病人结肠镜检查的结果是:约2%为癌,约30%为一个以上结肠息肉。

**缺铁性贫血**(iron deficiency anemia)的初步检查,决定于现有症状性质,是属于上消化道还是下消化道。但是无论初期是做上消化道还是下消化道内镜检查,发现如何,所有病人上、下消化道内镜检查都不可少,因为两相参照,还可使收获提高6%,即使第一次检查已有阳性结果。绝经期前妇女FOBT阳性,应像对待缺铁性贫血一样,进行全面检查。但在隐匿出血的情况下,上、下消化道钡剂检查意义都不大,因为即使发现损害,也不能进行活检或治疗。

**消化道隐匿出血**的检查常徒劳无功。近期报道的病例系列中,最常见的病因是血管发育不良(彩页2图133-5)。初期内镜检查时,应关注病人反映的一切症状。一切可能致病药物,如NSAID和阿司匹林,都应停服。一切与出血有关的病变,如遗传出血性毛细血管扩张(Osler-Weber-Rendu综合征),炎症性肠病,出血素质(bleeding diathesis)等,都应考虑到。反复内镜检查可能是必要的,因为约1/3病例能发现初次内镜检查时疏漏的出血病因。如上消化道和结肠内镜检查皆无所获,就应检查小肠。小肠放射线检查虽非介入性,但敏感性也相对为差,小肠全程追查(小肠彻查)(small bowel follow-through)的阳性率不到6%,空肠灌注(enterolysis)约10%~21%,而小肠内镜检查的诊断收益可达38%~75%。传统的视频内镜只能检查小肠近端(<150 cm),而更长的内镜虽可通行整个小肠,再在撤出过程中,观察黏膜情况(探测肠镜〈sonde enteroscope〉),但作用也只限于观察整个黏膜,而不能用于诊断和治疗性操作。

如肠镜检查未发现失血原因,应考虑放射造影技术如闪烁扫描和血管造影。有些专家主张以肝素或溶栓剂作激发性血管造影,但有诱发大出血的潜在风险。

在失血继续而又未发现确切病因的情况下,可做术中内镜检查(intraoperative endoscopy),同时进行诊断和治疗。外科医师在术中褶合肠管,在内镜撤出时,即可根据镜内窥悉所见,确定切除和治疗方案。此法操作成功率在70%以上。在某些临床情况下,出血部位终未明确,患者只能长期接受输血疗法。

## 今后展望

现在有一种观察整个胃黏膜的新器材,包括一架放在可吞胶囊内的小相机,图像传输到接在病人腹部的接收器,标测确定图像位置。胶囊肠镜检查的诊断率现仍未详,但是过去治疗操作未能到达的小肠节段,是有可能藉此窥悉的。

## A 级论证文献

❶Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: A randomized controlled trial. Gastrointes Endosc, 1999, 50: 755-761.
内镜分拣可使上消化道出血病例的住院率和治疗费用明显减低。

❷Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, et al. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A meta-analysis. Gastroenterology, 1992, 102: 139-148.
内镜治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的荟萃分析。

❸Oxner RB, Simmonds NJ, Gertner DJ, et al. Controlled trial of endoscopic injection treatment for bleeding from peptic ulcer with visible vessels. Lancet, 1992, S339: 966-968.
内镜注射治疗有可见血管的消化性溃疡出血的对照试验。

❹Laine L, Estrada R. Randomized trial of normal saline solution injection versus bipolar electrocoagulation for treatment of patients with high-risk bleeding ulcers: Is local tamponade enough? Gastrointest Endosc, 2002, 55: 6-10.
生理盐水注射与双极电凝固治疗高危出血溃疡病人的随机对比试验，并对局部填塞的治疗作用进行分析。

❺Lau JVW, Sung JJY, Lam Y-H. et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. N Engl J Med, 1999, 340: 751-756.
原由内镜下控制出血后又再发出血的病例，内镜下复治与手术的比较。

❻Lau JY, Sung JJ, Lee KK, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Engl J Med, 2000, 343: 310-316.
消化性溃疡出血内镜治疗后再发出血时静脉注射奥美拉唑的疗效。

❼Cook DJ, Reeve BK, Guytt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: Resolving discordant meta-analysis. JAMA, 1996, 275: 308-314.
危重病人应激性溃疡的预防（不和谐荟萃分析剖析）。

## 推荐阅读

Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, et al. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. N Engl J Med, 2000, 342: 78-82.
严重憩室出血时急诊结肠镜检查的诊断和治疗作用。以病史为对照，分析急症结肠镜检查在下消化道出血时的作用。

Lee KK, You JH, Wong JC, et al. Cost-effectiveness analysis of high dose omeprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. Gastrointest Endosc, 2003, 37: 160-164.
大剂量奥美拉唑输注作为内镜治疗消化性溃疡出血的辅助疗法，是符合成本效益的。

Lewis JD, Brown A, Localio AR, et al. Initial evaluation of rectal bleeding in young persons: A cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med, 2002, 136: 99-110.
除直肠出血外别无其他症状的 25~45 岁青年人直肠检查的经济效益，并与结肠癌筛查作费用比较。

（王贤才 译；游亚东，闫蓉 校）

# 第134章
# 胃肠动力性病变

Michael Camilleri

动力性病变(motility disorders)是胃肠道神经肌肉组织控制障碍引起的。相关症状如复发性或慢性恶心、呕吐、腹胀、腹部不适、便秘或腹泻等,都是在无肠梗阻的情况下出现的。

## 胃肠运动功能

### 消化道的神经控制

胃肠运动功能来自平滑肌细胞收缩以及肠和肠外神经的整合与调制。神经性调制器(neurogenic modulators)包括中枢、末梢和肠神经系统。

胃肠运动功能的外部神经控制包括脑和骶副交感神经输出(对非括约肌为兴奋作用)和胸腰段交感神经配置(兴奋括约肌,抑制非括约肌)。脑神经输出主要通过迷走神经,从胃到右侧结肠都有迷走神经配置。胃和小肠的交感纤维,来自脊髓中间外侧柱(intermediolateral column)T5~T10;椎前神经节在肠与中枢神经系统间冲动传入的整合和腹内脏器的反射性控制上都有重要作用。

肠神经系统(enteric nervous system)是一个独立的神经系统,它有约1亿神经元,组成神经节和神经丛。较大的肠肌丛(myenteric plexus)即Auerbach丛,位于外肌的纵肌和环肌层之间,它的神经元管理胃肠运动。黏膜下丛即Meissner丛,控制吸收、分泌和黏膜血流。肠神经系统在脏器输出功能中也有重要作用。

**肌源性因素**(myogenic factors)调节胃肠平滑肌细胞产生的电活动。**Cajal间质细胞**构成的非神经节律系统位于肠壁环肌和纵肌层界面,在神经原性肠神经系统和肌原性控制系统间起介导作用。电控活动是由肠的连续节段通过兴奋性(如乙酰胆碱,P物质)与抑制性(如一氧化氮,生长抑素)递质的神经化学活化而传播的。

### 胃和小肠运动

胃和小肠运动功能的特征是空腹和饭后由测压法记录的活动情况是不同的(图134-1)。空腹即消化间期(interdigestive period)表现为环行运动现象,即消化间期迁徙性运动复波。健康者该复波每30~90分钟完成一个周期。可分为3期:静止期(Ⅰ相),间歇性压力活动期(Ⅱ相),活动前沿期(Ⅲ相),此时胃和小肠都以最高频率收缩(胃为每分钟3次,十二指肠每分钟12次,回肠每分钟8次)。远端小肠的另一典型消化间期运动类型是出现巨大的迁徙性复波即强力收缩,把残余食物由回肠排入结肠。

进食时,胃近端适应食物的进入而减低张力,以利食物的容纳而不致增加压力。该反射是迷走神经介导的,涉及内在的硝能神经元(nitrergic neuron)。液体从胃排空是以指数方式进行的。健康者非营养性液体的半排空时间一般不到20分钟。固体食物在胃内的存留时间不一,要到颗粒直径研磨到2 mm以下时才会排出。胃对固体的排空特征是先有一滞后期,此后即为线性滞后排空期(linear postlag emptying phase)。小肠对固体和液体转运速率大致相同。由于胃对固体转运的滞后期,因此液体一般会在固体之前到达结肠。食糜间歇性从回肠进入结肠。

**饭后期**(postprandial period)消化间期迁徙运动复波代之以振幅和频率不同的不规则波。这种波型有利于混合和吸收,接触食物的区域都能见到此型活动。但最大收缩频率仍低于消化间期运动复波的Ⅲ相,持续时间则与吃进的热卡量为正比关系(每吃进200 Kcal热量约需1小时)。未与食物接触的小肠段,仍保持消化间期运动波形。

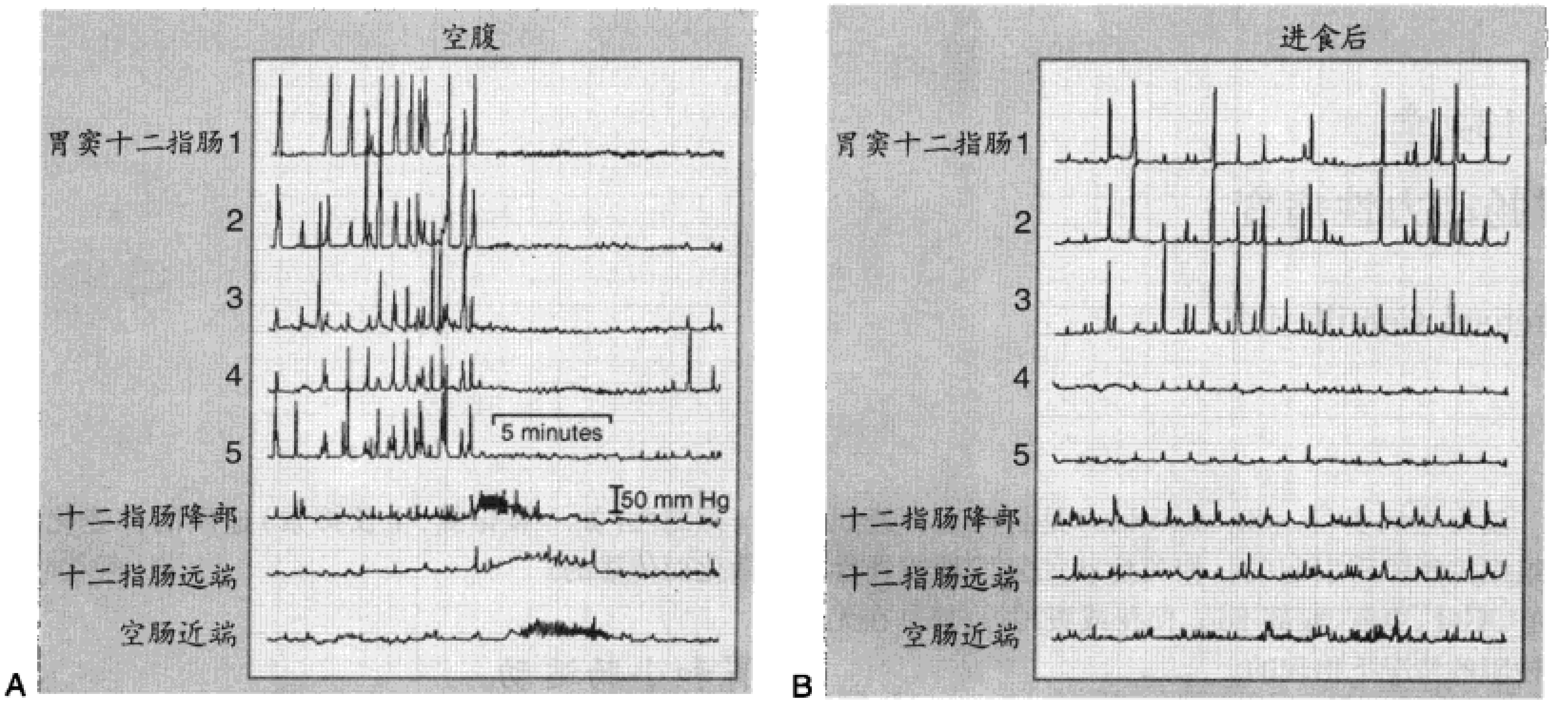



**图 134-1** 健康志愿者空腹和饭后胃十二指肠测压记录。研究时摄入 515 kcal 食物。注意消化间期周期性迁徙运动复波(左帧)和进餐后持续高振幅但不规律的压力活动(右帧)。(由 Coulie B, Camilleri M. Intestinal pseudo-obstruction. Annu Rev Med, 1999, 50:37 - 55.)

呕吐是以固定的运动过程出现的,包括胃、腹肌和膈的收缩。在人类,此后立即继以类似小肠近端迁徙性运动复波的过程。

## 结肠运动

正常结肠有短时(时相性)收缩和本底收缩性即张力。非传布性时相收缩可使结肠分节为(结肠)袋,它使结肠分隔化,故利于混合、残渣滞留和固态粪便的形成。高振幅传布性收缩的特征是振幅 > 75 mmHg,传布距离不小于 15 cm,传布速度 0.15 ~ 2.2 cm/s,由此产生集团运动(mass movements)。健康情况下,这些收缩平均每日发生 5 ~ 6 次,饭后居多,约在早上 6 点至下午 2 点。

结肠通过是不连续过程,多数时间都很慢,有时较快。残渣可以长时滞留在结肠右侧,而由集团运动在若干秒钟内推送到乙状结肠。进食能刺激结肠内容物移动(胃结肠反应)。健康者从口腔到盲肠的通过时间平均约 6 小时,在结肠右侧、结肠左侧和乙状结肠的通过时间各约 12 小时。增加膳食纤维量,结肠平均通过时间减低,大便次数增多,质地也较软。热量摄入减少,可使结肠通过时间减慢。盆底功能失常致使出口受阻和对大便的有意抑制,都可使结肠通过时间减慢,进食的运动效应减低。

液体再吸收影响胃肠通过。每天由口腔吃进和体内分泌进入肠道的液量约 9 L。小肠向结肠输送液量约 1 ~ 5 L,在结肠中大多被回收,由正常大便排出体外的水分最多不过 200 mL。结肠在 24 小时中回收的液量可达 3 L,除非回结肠流通或结肠运动超过结肠容量或回收能力。

## 大便和控制

正常大便需要结肠、直肠、盆底和肛门括约肌的一系列协同动作(图 134-2)。向直肠注入容积 10 mL 即可被感知,虽然它能接纳容积 300 mL,才会感到充满并有排出要求。直肠充胀使肛内括约肌弛缓(直肠肛门抑制反射),同时促使肛外括约肌收缩,以保持对大便的制约。肛门过渡区能感受固和(或)液态粪便与气体的区别。

## 胃和小肠通过减慢的病变

胃肠运动紊乱(表 134-1)是由于外部神经系统、肠神经系统、Cajal 间质细胞(即肠节律点)或平滑肌功能失常所致。联合病变见于系统性硬化,淀粉样变性和线粒体细胞病(mitochondrial cytopathy),后者最初可以神经病形式出现,以后随着病情的发展,表现出肌病特征。

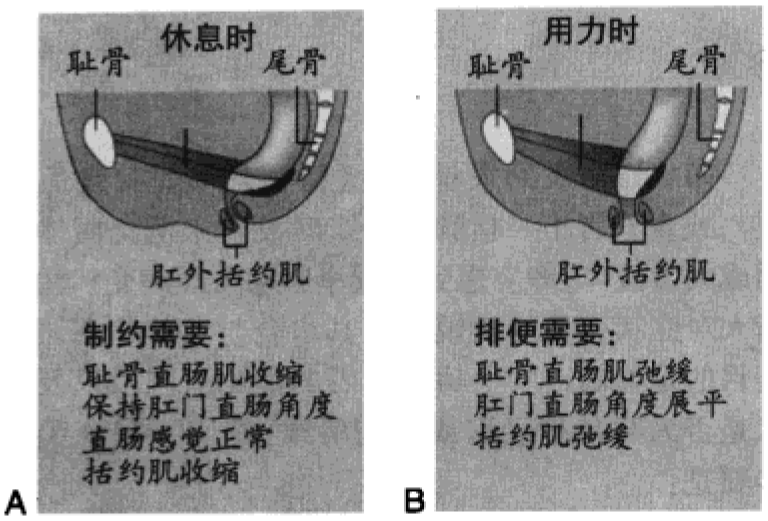



**图 134-2** 制约和排便时盆底及肛门直肠功能。盆腔矢面显示休息(A)和用力(B)状态时情况。盆底(耻骨直肠肌)和肛门括约肌功能协调是制约和排便所必需的。(仿 Camilleri M, Thompson WG, Fleshman JW, et al. Clinical management of intractable constipation. Ann Intern Med, 1994, 121:520-528.)

遗传缺陷包括 *cRet*、内皮缩血管肽 *B* 系统、$Sox_{10}$ 和 *ckit* 等异常:cRet 是酪氨酸激酶受体的编码基因;内皮缩血管肽 *B* 系统可使神经成分发育迟缓,有利于整个肠管由神经嵴(neural crest)的移生;$Sox_{10}$ 为一转录因子,促使神经前体成熟;*ckit* 则是 Cajal 间质细胞标志。*cRet*、内皮缩血管肽 *B* 系统和 $Sox_{10}$ 缺陷,都与以 Hirschsprung 病出现的表型有关,*ckit* 缺陷则与特发性肥大性幽门狭窄及先天性巨结肠有关。

## 外部神经病

外部神经性病变包括迷走神经切断术、外伤、Parkinson 病(第 443 章)、糖尿病(第 242 章)、淀粉样变性(第 290 章)和常与肺小细胞癌有关的癌旁综合征(paraneoplastic syndrome)。临床实践中还有一些常见"神经病"问题,是药物引起的,如 $\alpha_2$-肾上腺素能激动剂和抗胆碱能药对神经控制的影响。

外伤、感染、神经病和神经变性等对**自主神经的损害**,可能引起运动、分泌和感觉紊乱,最常见的情况是便秘。骶节以上的脊髓损伤时,副交感神经配置缺失,结肠近端和远端通过迟延。这些患者空腹时结肠运动和张力虽仍正常,但对进食的反应则常减低甚至缺失。脊髓损害累及骶节或伤及这些节段的传出神经时,直肠乙状结肠排出功能的神经整合及括约肌控制受到破坏。故患者左侧结肠收缩功能丧失,直肠张力和敏感性减低,可能导致扩张和粪便嵌塞。Parkinson 病和多发性硬化(multiple sclerosis)病人常有便秘。糖尿病则可伴有胃轻瘫(见后),幽门痉挛、假性肠梗阻、腹泻、便秘和大便失禁。所有这些症候,都可能是自主神经功能失常引起的,但近顷发现血糖急性改变的重要性,而更重要的则是肠神经系统结构和功能的改变。有神经病的糖尿病者,便秘发生率为 22%,而无神经病者只有 9.2%,这与健康对照者的发生率已无明显不同。

## 肠(固有)神经病

肠神经系统病变一般都是变性、免疫和炎症性病变引起的,病毒(如轮状病毒、诺瓦克病毒、巨细胞病毒、Epstein-Barr 病毒)引起的胃轻瘫时,肠肌丛有炎症细胞浸润。特发性慢性假性肠梗阻时,外部神经控

**表 134-1**

**胃轻瘫和假性梗阻的分类**

| 类型 | 神经病 | 肌病 |
|---|---|---|
| 浸润性 | 进行性系统性硬化 | 进行性系统性硬化 |
| | 淀粉样变性 | 淀粉样变性 |
| | | 系统性红斑狼疮 |
| | | Ehlers-Danlos 综合征 |
| | | 皮肌炎 |
| 家族性 | 家族性脏器神经病 | 家族性脏器肌病 |
| 特发性 | 散发性空腔脏器肌病 | 特发性假性肠梗阻 |
| 神经性 | 卟啉病 | 肌强直 |
| | 重金属中毒 | 其他营养不良 |
| | 脑干肿瘤 | |
| | Parkinson 病 | |
| | 多发性硬化 | |
| | 脊髓横断 | |
| 感染 | Chagas 病 | |
| | 巨细胞病毒 | |
| | 诺瓦克病毒 | |
| | Epstein-Barr 病毒 | |
| 药物性 | 三环类抗抑郁剂 | |
| | 麻醉剂 | |
| | 降压药 | |
| | 多巴胺能药 | |
| | 长春新碱 | |
| | 轻泻剂 | |
| 癌旁性 | 小细胞肺癌 | |
| | 类癌综合征 | |
| 手术后 | 迷走神经切断术,可能伴有幽门成形术或胃切除 | |
| 内分泌 | 糖尿病 | |
| | 甲状腺功能减低或亢进 | |
| | 甲状旁腺功能减低 | |

制未见异常,肠神经系统亦未发现病因,故可能需做全层活检(full-thickness biopsy),检查肠肌丛和 Cajal 间质细胞。

## 平滑肌病

平滑肌病变可使胃排空和小肠、结肠通过出现明显障碍,这些病变按其发病率为序,主要如系统性硬化,淀粉样变性,皮肌炎,肌强直性营养不良(dystrophia myotonica),代谢性肌病等。动力性病变也可能是代谢障碍引起的,如甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进,但这些病人更多是以便秘出现。硬皮病可致局灶性或广泛性扩张、憩室及通过迟缓。收缩波减低,细菌增生可致脂泻及肠积气(pneumatosis intestinalis)。线粒体性胃肠神经性脑肌病(mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy),即Ⅱ型家族性脏器肌病(familial visceral myopathy type Ⅱ),为常染色体隐性病变,新生儿期可能表现为肝衰竭,婴儿期为癫痫或腹泻,成人则为肝衰竭或慢性假性肠梗阻。

## 胃轻瘫和假性肠梗阻

胃轻瘫(gastroparesis)和慢性假性肠梗阻(chronic intestinal pseudo-obstruction)的临床表现相似,包括恶心呕吐、早饱(early satiety)、腹部不适、腹胀、出血、食欲不振等。重度病例可能出现体重明显减低及矿质与维生素储备匮乏。腹泻和便秘表明动力障碍已不限于胃。呕吐可能并发吸入性肺炎和 Mallory-Weiss 食管撕裂,广泛性动力障碍可能出现咽下异常及结肠通过迟缓。

应注意收集患者家族史和用药史。系统回顾可能发现内在胶原血管病(如硬皮病)及外源性神经控制失常,包括立位头昏、勃起及射精困难、复发性尿路感染、口干、阴道干燥、亮光下视觉调适障碍、汗闭等。

体检时胃部常有振水感,反映胃内容淤积。手和口可见 Raynaud 现象或硬皮病征。检查瞳孔(光及调节)反应、眼外肌运动、卧位和立位血压以及末梢神经病的一般特征,可以发现相关的神经病变(如糖尿病性神经病)及眼胃肠营养障碍(oculogastrointestinal dystrophy),后者一般见于线粒体性细胞病时(见"平滑肌病"节)。

## 诊断

如从胃抽吸到大量容量(特别是彻底禁食后如此),或食管胃十二指肠镜检查时发现未消化固体食物或大量液体,即应想到胃或小肠动力性病变。注意病人对症状感受的敏锐度及其水合与营养状态。检查目的是要确定发生功能障碍的消化道区段以及症状是否为某种神经病或肌病所致(图 134-3)。关键步骤是:

1. 排查机械性梗阻 显症性假梗阻病人,腹部平片常能见到小肠扩张节段并有液气平面。排查机械性梗阻应作上消化道内镜及钡剂检查,包括小肠全长彻查。钡剂检查可能提示运动障碍,特别是见到明显扩张、钡被稀释或胃内有固体食物滞留时。但是这些检查很少能发现病因,只有系统性硬化例外,因其可表现为巨十二指肠征(megaduodenum)和小肠环状瓣(valvulae conniventes)充塞。
2. 检查胃和小肠运动功能 排除机械性梗阻和 Crohn 病(第 142 章)等其他可能诊断后,应做胃或小肠通过检查。胃排空检查是让病人吃经放射标记的食物,继于 0,1,2,3,4,6 小时扫描。如动力性紊乱病因已很明显,像长期糖尿病病人胃轻瘫,一般即无需再做进一步的诊断检查。如病因尚未明了,可用多腔管做胃十二指肠压力测定,胃远端及小肠近端都装有传感器,以对神经性病变与肌病作

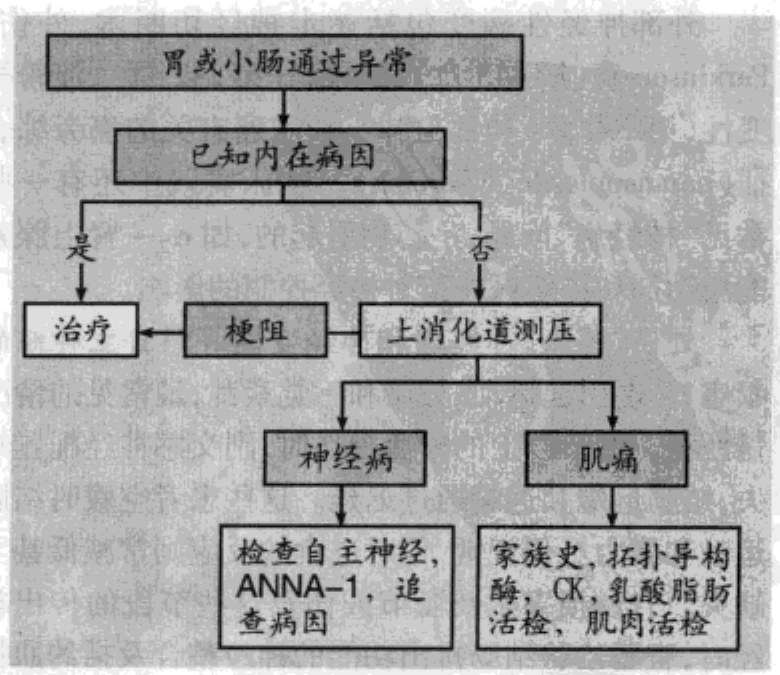



图 134-3 特发性胃轻瘫和假性肠梗阻的诊断流程。ANA = 抗核抗体;ANNA-1 = 抗神经元核抗体;CK = 肌酸激酶。

出鉴别:前者收缩波振幅正常,而收缩类型失常;后者受累节段收缩波幅减低。

3. *确定发病机制*(表134-1) 原因不明性神经病变时,应注意检查自主神经功能障碍(第460章),测定与癌旁综合征相关的Ⅰ型抗神经元核自体抗体(ANNA-1),考虑脑干损害的可能。原因不明性肌病时,检查要包括淀粉样变性(免疫球蛋白电泳,脂肪抽吸,直肠活检等;第290章),系统性硬化(拓扑异构酶-I,topoisomerase-I;第281章),甲状腺病(第239章)等。有时还需排查卟啉病(第223章)和Chagas病(第394章)。顽固性病例转往专科医疗中心后,可能需做遗传测试和小肠全层活检,以发现代谢性肌病和线粒体肌病。
4. *检查动力障碍的并发症* 如细菌增生、脱水、营养不良等。有腹泻症状的病例,要注意检查营养状态,并由小肠抽吸培养排除细菌增生(第143章)。后者在神经性病变时相对罕见,但在肌病(如硬皮病)时则较多见,发生扩张和低振幅性收缩的也更多。临床常以经验性抗生素试治(见后文)代替正规检查。

## 治疗

补充水分、电解质和营养,在胃轻瘫和慢性假性肠梗阻急性加剧时特别重要。初步营养措施包括低纤维食谱并按通常推荐日量加用铁、叶酸、钙和维生素D、K、$B_{12}$等。症状较重的病例,可能需由肠道或肠外补充。如预计肠道补充将在3月以上,建议做空肠造口插管。胃轻瘫病人不宜做胃造口插管,除非是为了排出胃内容。

神经肌肉性动力障碍药物治疗虽在增多,但切实有效的仍甚罕见,除非是少数有胃受累的肌强直性营养不良和小肠系统性硬化。**甲氧氯普胺**(metoclopramide)是多巴胺拮抗剂,有促动和镇吐作用。镇吐作用部分是由于它有抗5-羟色胺3型($HT_3$)拮抗剂作用。但甲氧氯普胺很难长期应用,因有震颤和Parkinson样症状副作用。本品现有片剂和酏剂供应,一般在饭前30分钟和睡前服用。常用量5~20 mg每日4次,但病人可能在较小剂量(30~40 mg/d)时即有副作用发生(情感改变,焦虑等)。

红霉素(erythromycin)为大环内酯抗生素,大剂量(250~500 mg)时刺激促胃动素(motilin)受体,小剂量(40~80 mg)则刺激胆碱能机制,可使固体食物自胃倾出,加快胃轻瘫时的胃排空,胃窦收缩波幅增加,胃窦与十二指肠功能更为协调。红霉素以胃轻瘫急性加剧时静脉注射(3 mg/kg每8小时一次)最为有效。●红霉素口服常以耐受性和胃肠副作用而难以持续1月以上,但液体红霉素40~80 mg每日3次饭前服用,有时耐受较好。

**奥曲肽**(octreotide)是生长抑素(somatostatin)的环化同类物,诱导小肠活动,类似消化间期Ⅲ相迁徙性运动复波。它使胃排空迟缓,胃进食后运动减弱,抑制小肠通过。奥曲肽似可用于与通过加速有关的倾倒综合征(dumping syndrome)。夜间服用本品,诱导迁徙性运动复波,防止细菌增生。白天如需用药,常与红霉素口服联合应用,以使胃排空速率"正常化"。

**镇吐药**(antribiotic)如苯海拉明(diphenhydramine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、甲氧氯普胺等,都能治疗胃轻瘫和假性肠梗阻病人的恶心呕吐。5-羟色胺(5-$HT_3$)拮抗剂如昂丹司琼(ondansetron)价值更高,但疗效并未证明高于价格较廉的类似药物。

已证实显症性细菌增生应予**抗生素治疗**。虽然还未做过正规临床试验,但一般做法都是每月另用一种抗生素,治疗7~10日,以防发生耐药性。常用抗生素如多西环素(doxycycline)100 mg每日2次;甲硝唑(metronidazole)500 mg每日3次;环丙沙星(ciprofloxacin)500 mg每日2次;双倍增效TMP-SMZ 2片每日2次等。由于细菌增生而致腹泻和脂肪吸收不良的病人,抗生素治疗可使症状大为缓解。

慢性假性肠梗阻病人,很少需要**手术减压**(surgical decomoression)。但排气性肠造口术(空肠造口)在解除腹胀(胀气),减少因急性加剧而需鼻胃插管和住院次数上,都比处置前要好。再者,由肠造口术进入小肠,还能提供营养,故间歇性症状病人,应作此考虑。任何时候,只要动力性病变发生在能被切除的肠段,就应考虑手术治疗,如巨十二指肠病人的十二指肠空肠吻合术(duodenojejunostomy)或十二指肠成形术(duodenoplasty);胃手术后淤积综合征(post-gastric surgical stasis syndrome)的全胃切除术,与慢性结肠梗阻有关的顽固性便秘病人的结肠切除及回结肠吻合术等。

**胃电刺激**(gastric electrical)虽可使重型胃轻瘫

病人的胃排空和症状减轻,并已获准用于这类病例,但其确切疗效仍未肯定。小肠移植目前还只限于由完全肠外营养(静脉营养)导致可逆性肝病以及与导管有关的致命性或复发性脓毒症而陷于肠功能衰竭的病人。

## 胃和小肠快速通过性病变

### 倾倒综合征和胃排空加速

倾倒综合征和胃排空加速,一般是发生在迷走神经干切断术(truncal vagotomy)和胃引流术后(第139章)。自广泛采用高度选择性迷走神经切断术和有效抗胃酸分泌疗法推出以来,这些问题已渐少见。一般由碳水化合物构成的高热量液相进餐,能迅速激起胰岛素反应,继发低血糖。患者可能还有胃窦收缩障碍和胃内固体食物淤积,以致可能反而引起胃轻瘫(对固体)和倾倒(对液体)临床症候。

治疗倾倒综合征和胃排空加速,要特别强调膳食调理,避免高营养液态饮料,也可加用古尔胶(guar gum)或果胶(pectin)以延缓胃对液体的排空。少数病例为推迟肠通过时间,抑制激素反应所致低血糖,需用药物疗法,即饭前皮下注射奥曲肽25~100 μg。

### 小肠动力失常的快速通过

小肠内物质迅速通过,可见于以下情况:肠易激综合征(irritable bowel syndrome;第135章);迷走神经切断术后腹泻(第139章);短肠综合征(short bowel syndrome;第141章);糖尿病性腹泻(第242章);类癌腹泻(carcinoid diarrhea;第245章)等。除肠易激综合征外,这些情况都能引起严重腹泻,导致液体和电解质大量流失。特发性胆酸导泻可能由于胆酸通过迅速,与回肠黏膜接触时间减少,致使远端回肠不能回收胆酸,从而促使结肠分泌,继发腹泻。快速通过可由闪烁扫描证实。

治疗目的是恢复水合状态和营养,减慢小肠通过。膳食调整包括避免高渗饮料,代之以等渗或低渗口服补水溶剂。膳食中脂肪含量应减至约每日50克以免有未吸收脂肪到达结肠。钙、镁、钾、水溶性和脂溶性维生素等一切电解质和营养缺乏,都应矫治。残余小肠不到1米的病人,如不给予肠外支持,未必能保持液体和电解质平衡。小肠残余节段较长的病例,口服营养、药物治疗和适当补充,几皆有效。

阿片类药物洛哌丁胺(loperamide)(饭前及睡前30分钟4 mg每日总量16 mg),抑制进食所致动力反应,可使症状减轻,但也可能无效或引起副作用(如低血压)。除洛哌丁胺外,维拉帕米(verapamil)(40 mg每日2次)及可乐定(clonidine)(0.1 mg每日2次)亦可选用。口服药物无效或耐受不佳的病例,可用奥曲肽(50 μg皮下注射每日3次饭前)。5-$HT_3$拮抗剂如阿洛司琼(alosetron),治疗类癌腹泻和以腹泻为主的肠易激综合征可能有效。

## 结肠动力性病变

### 便秘

#### 流行病学和病理生理

便秘是临床常见问题,约见于20%人口,40%美国人反映大便很费力。必须注意区分排泄障碍(evacuation disorder)性病变又称功能性出口梗阻(表134-2)与通过慢或其他原因所致便秘。据一家三级医院研究,70例一般治疗无效的严重便秘患者中,50%有排泄障碍,其余病例的便秘则为通过正常(亦称功能性便秘)或结肠通过迟缓(亦称通过迟缓性便秘)。

**功能性便秘**时,通过情况正常,无排泄障碍。患者便秘可能伴有疼痛,与以便秘为主的肠易激综合征可能重合(第135章)。**获得性通过迟缓性便秘**时,无结肠扩张,乙状结肠各层中Cajal间质细胞数比对照组少。

**特发性巨直肠和巨结肠**(idiopathic megarectum and megacolon)有先天和获得性之分,疑有肠神经系统缺陷。巨结肠时的扩张肠段收缩时相正常,但结肠张力是减低的,平滑肌肥大,黏膜肌层以及环肌和纵肌层纤维化。

肠神经系统获得性缺陷,引起Chagas病(第394章)时的便秘,该病是感染克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)

**表 134-2**

**提示排泄障碍的临床线索**

| |
|---|
| **病史** |
| 长期大便费力 |
| 在厕所要用非同寻常的体姿促使大便排出 |
| 要对会阴支持或直肠(阴道)探指促使直肠排空 |
| 不能排出灌肠液 |
| 因便秘而做结肠次全切除后仍然便秘 |
| **直肠检查** |
| **视诊** |
| 大便时刺激用力可见肛门被"牵拉"向前 |
| 大便时刺激用力可见肛外缘下降 <1 cm 或 >4 cm |
| 用力时会阴鼓胀,直肠黏膜脱出肛外 |
| **触诊** |
| 休息时肛门括约肌张力高,检查手指不易进入(会阴无疼痛性损害如肛裂存在) |
| 随意性挤压时肛门括约肌压力比休息时张力增加甚微 |
| 大便时刺激用力可见会阴下降 <1 cm 或 >4 cm |
| 经直肠后壁触扪耻骨直肠肌有压痛 |
| 用力时可触及黏膜脱垂 |
| 直肠前壁"缺损",提示直肠膨出 |
| **肛门直肠测压及气囊排出**(病人左侧卧位) |
| 休息时肛门括约肌平均张力 >80 cm $H_2O$,或挤压压力 >240 cm $H_2O$ |
| 加重 200 g 气囊仍不能排出 |

所致,可使肠肌层神经元破坏。获得性神经节细胞缺失症(acquired aganglionosis)患者循环中还有过抗神经元抗体报道,有时还伴有肿瘤。

## 诊断和治疗

鉴定便秘(图 134-4),需以放射标记物测定通过情况。重要的是要确定排泄障碍,因为以生物反馈方法治疗,促使肛门括约肌和盆腔底部松弛,对便秘的治愈率可达 70% 以上。但这种疗法的功效,受并存疾病的影响,如伴有进食障碍或心因性/精神性改变。过去对排泄障碍病人所用手术疗法,现知实无必要或伤害病人,引起便失禁。排泄障碍常与整个结肠通过迟缓有关,而不只是结肠远端的通过迟缓。

每日平均纤维摄入量约 12 克。但对通过迟缓性便秘、药物性便秘和排泄障碍等病人,每天补充纤维 30 克不能使便秘有何改善。而对通过情况正常的便秘,每日摄入纤维 12~30 克,即可使便秘解除。实际上,约半数人每日摄入的纤维量 <12 克,因此一切便秘病人的一线疗法就是增加纤维摄入量,至少达到每日 12 克。第二步是加用一种渗透性轻泻剂如镁盐,以通过渗透力增加肠腔内液体存留量,以利结肠内容物离口通行。聚乙二醇(polyethylene glycol)溶液(商标 GoLYTELY, NuLytely, MiraLax, OCL 溶液等)都常用作二线治疗物。如这些疗法尚未奏效,可再加用一种促动药或刺激剂,如比沙可啶(bisacodyl)(每日 5~10 mg1~2 日一次)。如仍未效,病人应再复查以排除排泄障碍。

新药 5-$HT_3$ 激动剂普卢卡必利(prucalopride),对健康参与者和功能性便秘病人,都有加速结肠通过作用。[●] 据功能性便秘病人Ⅲ期试验,可使自发性完全大便次数明显增加。重组人型同类物神经营养蛋白(neurotrophins)如 r-met-Hu,可使结肠通过加速,便秘缓解。[●]

未伴有排泄障碍,药物严格治疗(包括前述联合治疗)无效的便秘病人,次全结肠切除术及回直肠吻合术可使便秘缓解。术后第一年,白天大便次数可能多达 8 次,夜间 1~2 次,但从术后第二年起,大便次数即减至每日 1~3 次,夜间大便次数很少或无。腹

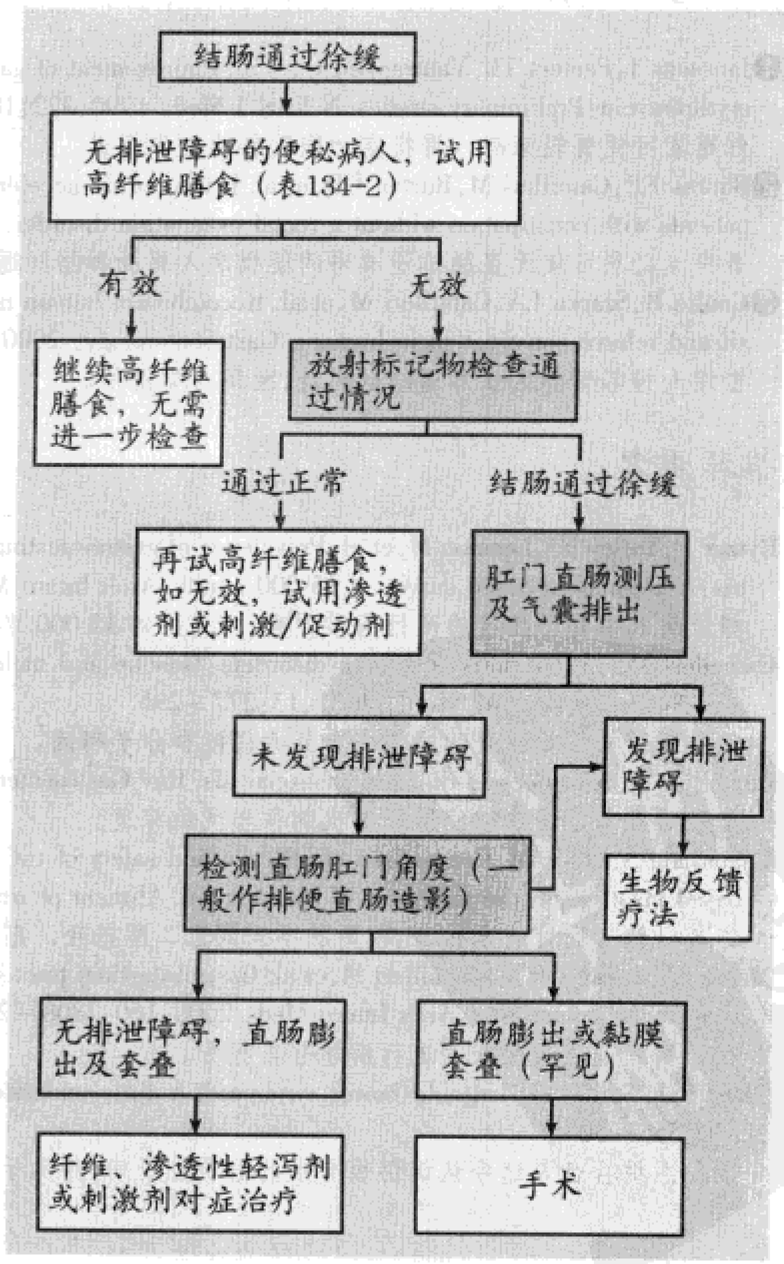



**图 134-4** 便秘的诊断流程。

腔镜下结肠切除术及回直肠吻合术亦可收到同样效果，而发病率则低于开放性结肠切除和回结肠吻合术。

## HIRSCHSPRUNG 病

### 流行病学和病理生理

Hirschsprung 病每 5000 名出生活婴中约有 1 例。特征为肠肌丛固有神经局部发育障碍致使结肠远端节段发生局限性狭窄。

Hirschsprung 病和慢性假性肠梗阻病人都有 *c-kit* 阳性 Cajal 间质细胞相对缺乏的报道。Hirschsprung 病一般出生时即有，儿童时期即可确定；很少在 10 岁以后出现症状和诊断。Hirschsprung 病的组织改变很有特征，即肠肌和黏膜下丛中无神经节细胞，正常为神经节细胞据有的空洞，代之以肥大的神经干。结肠肌层无神经生长因子受体存在，亦已被证实。神经节缺失节段狭窄和弛缓障碍，据信是由于缺乏含一一氧化氮合酶的神经元。

### 诊断和治疗

根据典型的结肠局部狭窄、直肠肛门抑制反射缺失（直肠内气囊膨胀时肛门括约肌压力弛缓，决定于远端肠管固有神经的存在和成熟），以及直肠深层活检显示黏膜下神经元缺失及神经干肥大等，即可作出诊断。治疗为切除受累肠段，或作“接通”（“pull-through”）手术，即把正常肠管与紧靠肛门括约肌上方的直肠做袖套吻合。

### A 级论证文献

❶Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin: Preliminary studies. N Engl J Med, 1990, 322: 1028 – 1031.
红霉素可使胃轻瘫病人胃排空功能改善的初步报道。

❷Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, et al. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. Gastroenterology, 2001, 120: 354 – 360.
普卢卡必利可使无直肠排泄障碍的便秘病人胃肠和结肠通过时间加速。

❸Coulie B, Szarka LA, Camilleri M, et al. Recombinant human neurotrophic factors accelerate colonic transit and relieve constipation in humans. Gastroenterology, 2000, 119: 41 – 50.
重组人神经营养因子加速结肠通过，缓解人类便秘。

### 推荐阅读

Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: A population-based survey of 15 000 adults. Arch Intern Med, 2001, 106: 1989 – 1996.
糖尿病人中胃肠症状的流行病学调查，本文是对 15 000 名成人所做群体调查的分析报道。

Camelleri M. Enteric nervous system disorders: Genetic and molecular insights for the neurogastroenterologist. Neurogastroenterol Motil, 2001, 13: 277 – 295.
复习因肠神经功能紊乱所致综合征的遗传和分子病因。

Camelleri M. Advances in diabetic gastroparesis. Rev Gastroenterol Disord, 2002, 2: 47 – 56.
糖尿病患者上消化道症候发生机制和表现的综述。

Chaussade S, Minic M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. Aliment pharmacol Therap, 2003, 17: 165 – 172.
作者以精心设计的方法，比较两种不同聚乙二醇基轻泻剂治疗便秘的疗效和安全性。

Maleki D, Locke GR Ⅲ, Camilleri M, et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. Arch Intern Med, 2000, 160: 2808 – 2816.
糖尿病人消化道症状的流行病学普查报告。

Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: A little-understood organic bowel disease. Lancet, 2002, 360: 555 – 564.
肠易激综合征是迄今认识仍很有限的器质性肠病，约见于 10% 人口。

（王贵才 译；游亚东，闫蓉 校）

# 第135章

# 胃肠功能性病变:肠易激综合征,非溃疡性消化不良,非心源性胸痛

Nicholas J. Talley

在临床实验中,以慢性和复发性胃肠症状出现的病人,常规诊断检查大多皆无结构或生化改变可资解释,因而被认为是“胃肠功能性病变”(functional gastrointestinal disorder)。功能性病变不是指心理障碍或无疾病,而是已知或疑为肠道功能障碍。根据临床和流行病学研究,胃肠功能性病变是按其可能的解剖部位而分类的(表135-1)。目前最广为人知的胃肠功能性病变就是肠易激综合征(肠易激综合征)(irritable bowel syndrome)、功能性(或非溃疡性)消化不良和功能性(或非心源性)胸痛。

## 肠易激综合征

### 定义

过去对原因不明性腹痛及肠功能失常都称为肠易激综合征,现在则认为此症是以慢性、复发性腹痛和大便的异常改变为特征;胀气亦甚常见。

### 流行病学

6个美国人中,即有1个反映的症状符合肠易激综合征。欧洲、澳大利亚和亚洲情况亦大致如此。妇女中发生较多,但白人和黑人情况相似;60岁以上发生较少。随着时间的推移,约30%肠易激综合征者的症状可望消失。

肠易激综合征患者中,只有约1/3会来就医,但在基层医疗单位,仍约占就诊者的12%。初次就诊一般在30~50岁间。寻求医疗的肠易激综合征,往往是腹痛较重、便次较多、非消化道症状如头痛、疲惫、痛经、精神痛苦较重的人。

### 发病机制

越来越多的资料提示:肠易激综合征是真正的功能性病变,患者的症状既非臆想也不是心理障碍引起的。

#### 消化道运动功能

肠易激综合征与全身性平滑肌功能障碍有关,结肠、小肠、上消化道以及胆囊和尿路等皆可受累。肠易激综合征时,结肠基础性运动功能还是正常的,但患者的结肠对进餐、药物、肠易激素(如缩胆囊素)和应激情况(stress)等做出的反应不正常。肠易激综合征病人进餐后结肠远端运动(即胃结肠反应)加剧,故饭后痉挛性疼痛或不适甚为常见。空腹时结肠收缩加剧和结肠近端传输加快,皆与腹泻有关;左侧结肠的高振幅传递性收缩,则与便秘有关(第134章)。

肠易激综合征的腹痛,与回肠反应加剧有关,饭后出现高压波(传递性收缩延长)。有些肠易激综合征病人空腹时空肠发生的压力波群(非连续性集群收缩),似与腹痛同时发生,入睡时消失。

#### 感觉异常

迷走(和脊髓)传入神经经后角神经元把肠道信息传递入脑。肠道感觉异常(脏器过敏)是肠易激综合征时的典型改变。从直肠或结肠对气囊充胀所作反应来看,有些肠易激综合征病人能感受到的容量与压力改变,比健康者为低。很多病人反映大便不适或直肠排空不尽,可能是直肠敏感直接造成的。再者,乙状结肠反复快速充胀,可使肠易激综合征病人发生直肠过敏,而健康对照者则不致如此。肠道脏器敏感

性何以增加,此中机制仍未明了,但肠易激综合征者体内的其他部位疼痛阈,并非都是降低的。

### 中枢神经系统

脑调节肠感觉和运动功能,反之亦然。正常人针对直肠膨胀作出的回应是激活前扣带回(anterior cingulate gyrus),后者是边缘系统(limbic system)的组成部分,有助于感觉传入的减少,肠易激综合征病人则无此作为。这点可能也有助于说明这类患者何以会发生脏器过敏。

三级转诊中心诊断肠易激综合征病人中,很大一部分(40% ~60%)都伴有精神性疾病,包括抑制(躁狂)性病变、躯体或性伤害史。但基层保健医生见到的病人和未去就医的肠易激综合征病人中,与精神障碍的共发

**表 135-1**

**胃肠功能性病变的罗马分类和美国的估计流行情况***

| 病变 | 美国估计流行率(%) |
|---|---|
| **功能性肠病** | |
| 肠易激综合征 | 15 |
| 腹痛或腹部不适,可因大便而缓解,或伴有大便次数或质地的改变 | |
| 功能性腹胀 | 30 |
| 功能性便秘 | <5 |
| 功能性腹泻 | <5 |
| **胃十二指肠功能性病变** | |
| 功能性(非溃疡性)消化不良 | 15* |
| 主要位于上腹部的慢性或复发性疼痛或不适 | |
| 内镜检查未发现明确的结构性病因 | |
| 吞气症 | 20 |
| **食管功能性病变** | |
| 非心源性胸痛 | 15 |
| 反刍综合征 | 10 |
| 癔球症 | 10 |
| **功能性腹痛** | <5 |
| **功能性胆道痛**(胆囊运动障碍) | <5 |
| **肛肠功能性病变** | |
| 功能性失禁 | 5 |
| 功能性肛肠痛 | |
| 提肛肌综合征 | 5 |
| 痉挛性肌痛 | 10 |
| 盆底肌协同失调 | 10 |

*估计 1/3 消化不良有结构性病因故未列人。

率则较低。生活中应激事件、人格特征、社会支持水平和儿童时期的经历,都会影响到病人对诸如肠易激综合征之类慢性病的回应。

### 感染

约 20% 肠易激综合征病人,发病前有过旅游腹泻(traveler's diarrhea)和胃肠炎(如沙门菌属或弯曲菌属感染所致)病史。对胃肠炎病人的前瞻性研究提示:约 1/4 病人继续存在慢性肠道症状,8 人中将有 1 人发生肠易激综合征。但念球菌不会引起肠易激综合征。

### 膳食

真正食物过敏似极罕见,食物耐受不良可能更为重要。乳糖酶(lactase)缺乏可与肠易激同时存在,乳糖耐受不良则可使症状更为加剧。山梨醇(sorbitol)及果糖摄人过多,可致腹泻和腹胀。短链脂酸则能刺激回肠的延时传递性收缩。膳食剔除法(dietary exclusion)可使约 50% 功能性腹泻病人(疼痛不是突出症状)的症状改善,但对以腹泻为主的肠易激综合征病人,可能收效较少。没有什么类别的食物与此相关,但胺类和水杨酸盐含量高的食品,可能是最重要的。

## 临床特征

慢性或复发性腹痛,是肠易激综合征例有的特征。腹痛一般皆在下腹部,但亦可见于其他任何部位,腹痛性质、轻重和持续时间常略有改变。典型腹痛为痉挛性或为钝痛,有时发作。便后即可缓解,但大便次数和质地常有改变。患者很少因肠易激惹疼痛而由睡梦中惊醒。但与运动、排尿及月经有关的疼痛,不会是肠易激综合征所致。持续 6 个月以上、与大便无关的慢性不间断疼痛,绝非肠易激惹综合征所致,最可能是反映一种慢性疼痛综合征(功能性腹痛)。

大便的不规则改变(以便秘或以腹泻为主,或交替出现)也是肠易激综合征的重要特征,如无此症状,亦可排除该诊断。便秘可能是指大便次数减少、排出硬便或粪块、大便过于费力,或指直肠不能充分排空。腹泻则可能是指稀便或水便,为大便次数增多,排出黏液,便意窘迫,甚至是指大便失禁。

腹胀是本病的常见症状。典型病人自己即可看

出腹胀,或反映要把衣着放松。有些妇女自称腹胀有如妊娠。

约1/3病例有胃食管反流症状(烧心或反酸)。诉述消化不良的(上腹痛或不适)亦约1/3。恶性亦常见,但无呕吐。有些病人反映咽下困难,但最常见的是感觉非进餐时咽喉处有一团块(球状感)。尿频、尿急、尿痛、夜尿以及性交困难(dyspareunia)和痛经(dysmenorrhea)等亦可有之。另如疲惫、头痛、背痛等,亦属常见。但这些肠外症状无一有助于诊断。

肠道暂时性症状不应与肠易激综合征混淆。近期必须卧床休息、接受外科操作及体重减轻的病人,是可能发生便秘的。同样,处于急性应激状态的病人,也可能发生“神经性腹泻”(nervous diarrhea)。妊娠、饮食不慎、旅游腹泻、食物中毒以及细菌或病毒性胃肠炎等,都能引起暂时性肠道紊乱。

体检有助于器质性病变的排除。肠易激综合征病人腹部可能有瘢痕,因为他们做胆囊、阑尾和子宫切除术的概率甚高,部分亦由于未能识别此症。腹部常有压痛,亦为非特异性表现,腹壁肌肉紧张时(如请病人取半坐起体位)压痛仍然存在,一般即为腹壁痛(如由于神经受困、肌肉劳损、肌炎等),注意勿与胃肠功能性疼痛混淆,予以局部麻醉剂浸润或类固醇,当可收效。

## 诊断

通过细致病史和体检,为肠易激综合征作出阳性临床诊断十分重要。有选择地应用检查项目,排除可能与肠易激综合征混淆的一些重要病变(图135-1)。否则检查一般收获不多,因此在为肠易激综合征作出

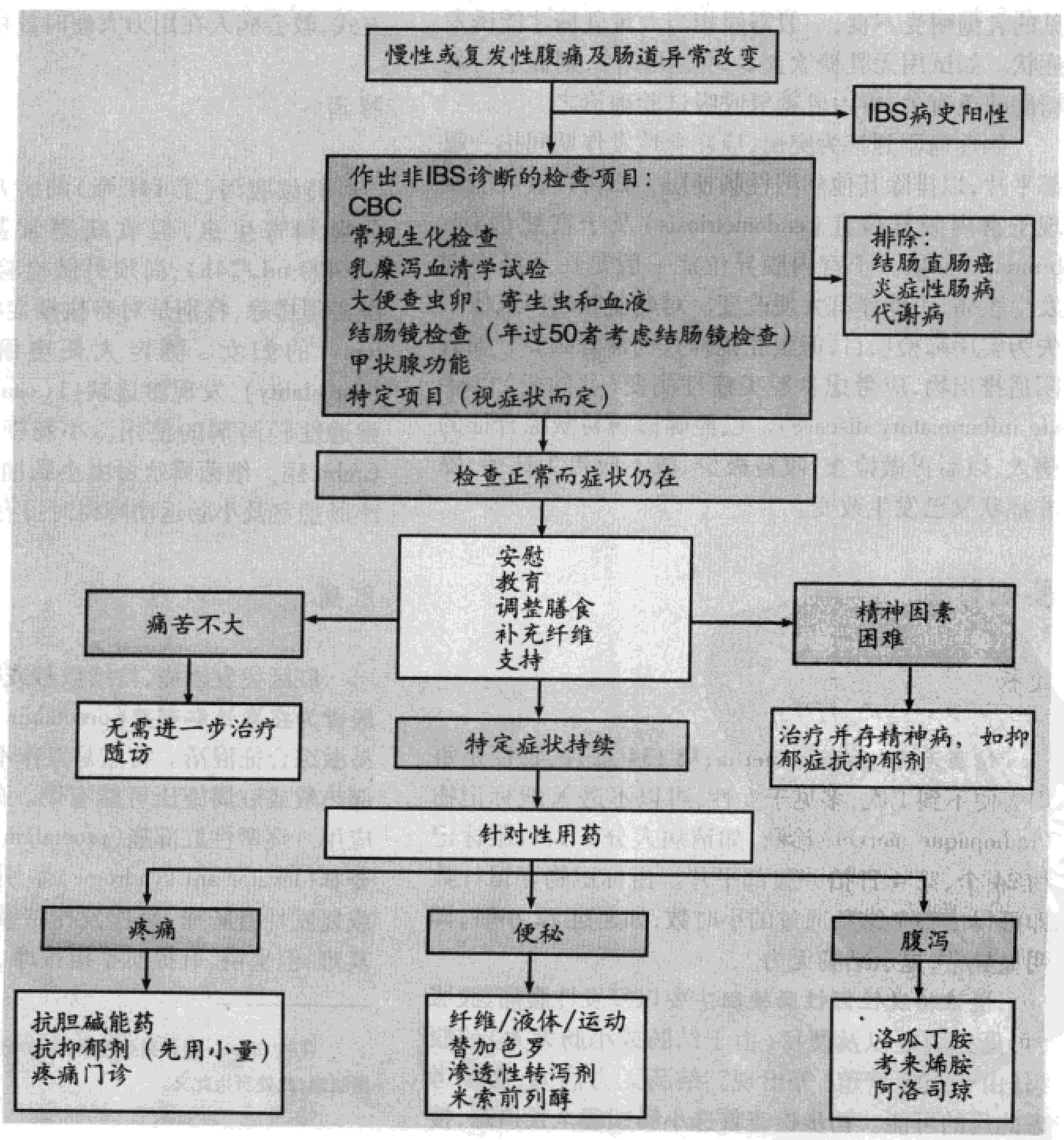



**图135-1** 疑为肠易激综合征(IBS)病人的检查步骤。ESR=血沉;CBC=全血细胞计数。

除外诊断前,不要从事过多检验。为除外溃疡性结肠炎,可屈性乙状结肠镜检查是必要的。对以腹泻为突出症状的病人,可做活检,以除外胶原性或微观性结肠炎,但获益殊少,恐亦不值。50岁以上新发症状的病人,应做结肠镜检或以可屈性乙状结肠镜做双对比钡灌肠。

如有典型症状但无警示症候,则由实验室检查收获不大。有典型肠易激综合征的病人,约5%是未被诊断的乳糜泻(celiac disease;第141章)。故应考虑乳糜泻筛查(如抗肌内膜〈antiendomysial〉或组织转谷氨酰胺酶〈tissue transglutaminase〉抗体),特别是病人以腹泻或腹胀的症状为主时。较少情况下,乳糜泻亦可以便秘型肠易激惹症状出现。筛查试验阳性,就应做小肠活检。如怀疑甲状腺功能亢进(腹泻)或减退(便秘),应做促甲状腺素水平测定。在某些种族(如黑人、亚洲人、美洲土著人和犹太血统人士)中常见的乳糖耐受不良,一般需服相当大量乳糖才能诱发症状。如试用无乳糖饮食2周症状消除,则提示与乳糖酶缺乏有关,再由乳糖氢呼吸试验确诊之。

如疼痛剧烈甚为突出,应在急性发作期间拍一腹部平片,以排除其他病因性肠梗阻。妇科检查可能发现子宫内膜异位症(endometriosis)及子宫肌瘤(fibroids)[①]征象。子宫内膜异位症一般是在月经中期发生腹痛,可能伴有大便改变。对此盆腔超声成像不失为实用筛检项目,但腹腔镜检查仍常有必要。如有阴道排出物,应考虑盆腔炎症性病变(盆腔炎)(pelvic inflammatory disease)。已经确诊肠易激综合征的病人,以后再做检查,收益极少,故不应再为徒劳,除非症状又已发生改变。

## 鉴别诊断

### 便秘

**结肠无力**(colonic inertia;第134章)的特征是每周大便不到1次,多见于女性,可以不透X线标记物(radiopaque marker)诊断,如请病人分3天口服标记物24个,第4日拍一腹部平片。由标记物存留计数即可得出整个结肠通过的小时数,如超过72小时,即明显异常,提示结肠无力。

**慢性特发性假性肠梗阻**主要以复发性腹痛、腹胀(可见)、呕吐以及便秘(由于结肠或小肠无力)或腹泻(由于细菌繁殖)等出现。结肠无力病人,必须考虑此病的可能。初步检查首选小肠钡餐全长追踪,搜索小肠扩张。小肠和结肠通过时间可由闪烁摄影测定,假性肠梗阻时常见延迟。小肠压力测定可资证实。确诊须在腹腔镜检查或剖腹时作小肠全层活检(full-thickness biopsy)。

**大便困难**(dyschezia)指解出困难,即病人所称大便费力、排空不尽或肛门停滞感,或需以手指在肛内或肛周挤压协助。此症状可能是肠易激综合征的表现之一。但大便困难亦可由于机械性原因,如直肠脱垂或病变(如Hirschsprung病时肠神经节细胞缺失〈aganglionosis〉)。

**盆底功能失常**(pelvic floor dysfunction)是指病人想解大便时,盆腔底部反常收缩或不能弛缓。肛门外括约肌及耻骨直肠肌如不能松弛,就会使大便受阻,发生便秘。检测盆底功能,有肛肠测压、气囊排出、直肠感受气囊、盆底下降测试和肌电图等项。处理时第一步是大便软化剂和大便习惯的培训,但以生物反馈方式,教会病人在用力大便时放松盆底亦甚重要。

### 腹泻

持续腹泻(第141章)的病人,应留便筛检虫卵、包囊和寄生虫,但收获则常甚微。如便量增加(>400 mL/24h),尚须另做检验。滥用轻泻剂的情况必须排除,特别是对有执拗症状(recalcitrant symptoms)的妇女。测定大便电解质和渗透压浓度(osmolality),发现渗透缺口(osmotic gap),即可查出渗透性轻泻剂的使用。小肠钡剂造影有助于除外Crohn病。细菌繁殖可由小肠抽吸和定量培养获悉,小肠憩室及小肠运动障碍时可有此情形。

### 肛痛

肛区突发剧痛,持续数秒或数分钟,完全消失,一般皆为**痉挛性肛部痛**(proctalgia fugax)。注意勿与肠易激综合征混淆。特点是发作不多,亦无需治疗。局部热敷或肛周施压可能有助。硝酸盐及奎尼丁亦有应用。痉挛性肛部痛(proctalgia fugax)应与**肛提肌综合征**(levator ani syndrome)鉴别,后者的特征是慢性或复发性直肠痛,每次发作持续20分钟以上。治疗甚难,但坐浴、肛提肌手指按摩、肌弛缓剂及生物反馈

---

①按 fibroids 通常指纤维瘤,但在妇科临床,习惯上是指子宫平滑肌瘤,此处当指此义。

——译者

等可能有助。肛提肌综合征应与**尾骨痛**(coccygodynia)鉴别,后者压痛在尾骨处。

## 治疗

### 一般处理

良好的医患关系,对肠易激综合征有积极的治疗意义。安慰和解释仍是治疗的重要内容。应对病人作出正面(阳性)诊断,并说明其可能发生机制。虽然在肠易激综合征是否是真实疾病上,仍不无争议,但多数医生都认为应如此看,并应就此向病人提出建议。重要的是要告诉病人,他所感受的症状是真实的。但也要使他懂得:肠易激综合征不会威胁生命,也不致癌。虽然症状可能延续终生,但常常是来去有时,有时可以缓解很长时间。如果医生开出大量检验项目,不对病人说明缘由,以后又告诉病人没有发现严重的内在病变,可能会使病人感到困惑,不知所措。

更换药物,可使症状减轻,不必要的药物不用为是。有些药物可使便秘加剧,如抗胆碱能药、阿片药、拟精神药(psychotropics)、含铝抗酸剂、胆汁酸结合树脂、钙通道阻滞剂、非类固醇抗炎药(NSAID)等。有些药可使腹泻加剧,如含镁抗酸剂、含山梨醇止咳糖浆、抗生素类、轻泻剂等。大量饮酒以及咖啡或脱咖啡产品可能引起症状。饮料及口香糖食用过多,亦可因所含山梨醇而引起症状。减轻精神压力亦有助益。

由于害怕身怀重病或因同时伴有精神病而频繁就医,以引起医生的重视,必须注意识别,并做妥善处置。惊恐(焦虑)性障碍的特征是突发性极度恐惧或忧虑,并伴有其他症状如腹痛、恶心、心悸、胸痛、呼吸困难、头昏、潮红、窒息感、出汗、晕倒等。抑郁可致睡眠紊乱、情感改变和体重减轻,可与肠易激综合征同时发生。如胃肠症状只是病人多种全身性症状的很小成分,则应考虑躯体转化①问题。

### 膳食调整

增加膳食纤维和未经加工的粗糠(麸),能使便量增大,质地变软而易于排出,故可使便秘缓解,便意窘迫感亦能减轻。如能将之提高到每日30 g以上,即美国正常膳食中纤维含量的一倍,就能收到最大效果。但纤维含量必须缓渐增加,以减轻胃肠胀气;开始增加时常有此情形。有些肠易激综合征及腹痛或腹泻病人的症状,亦可因增加膳食纤维而减轻,有些病人症状则可能更为加剧。很多病人更宜选用增容剂如欧车前纤维增补剂(psyllium fiber supplement),应由小量开始,每日一次,每次约5 g,每1~2周缓增一次,至达每日15~20 g,2~3次分服。如无乳糜泻,去谷胶膳食(gluten-free diet)对肠易激综合征病人的意义虽不肯定,但少数有隐性乳糜泻的病人应能受益。

时尚膳食和高脂膳食皆不宜用。甘蓝、豆类、豆荚、小扁豆等亦以不吃为好,以免在结肠发酵而使气胀加重。

避免乳制品可能有益,即使并无乳糖耐受不良,亦可受惠。疑为食物过敏和腹泻的病人,可能需做膳食剔除、双盲引入试验。但此举实难如愿,病人顺从性亦差。以便秘为主的病人,应参加规律运动,充分摄入液体。通过3~6周随访,可使医生了解初步治疗效果,再次评估社会经济问题,并对病人继续给予支持。

### 药物治疗

肠易激综合征对安慰剂的回应是30%~60%,部分是由于此病症状的波动性,而病人又往往是在症状恶化时前来就医,以后自行好转。药物应用务须节制,因为有关药物治疗优于安慰剂的确切证据仍嫌不足。●

诉述饭后腹痛的病人,可在饭前30~60分钟服用解痉剂,以减轻胃结肠反应。备选药物如莨菪碱(hyoscyamine)(如定时释放胶囊1~2枚每日2次),颠茄(belladonna)(0.6 mL每日4次),双环维林(dicycloverine)(20~40 mg每日4次),溴丙胺太林(普鲁本辛)(propantheline bromide)(7.5~15 mg每日4次)等。抗胆碱能药副作用如口干、视力模糊等,发生尿潴留则应减量。

膳食纤维治疗便秘未能收效的病人,应用乳果糖(lactulose)或镁乳(milk of magnesium)可能有益,剂量当视临床效应而细加调整。前列腺素同类物米索前列醇(misoprostol)常引起腹泻,已试用于严重病例。甲氧氯普胺(metoclopramide)和多潘立酮(domperidone)对便秘无效。刺激性轻泻剂如酚酞(phenolphthalein)、比沙可啶(bisacodyl)、番泻叶(senna)和多库酯(docusate)则不宜用,因可能导致水与电解质流失,而且理论上还能对结肠肠肌丛(myenteric plexus)造成长期损害,不过这种风险可能被夸大了。如仍无

---

①somatization 指精神症状向躯体的转化,而以躯体症状出现。——译者

效，可用聚乙二醇（polyethyene glycol）溶液。替加色罗（tegaserod）（6 mg 每日 2 次）是一种新促动药，为耐受良好的 5－羟色胺 4 型（$HT_4$）激动剂，临床试验证明对以便秘症状为主的肠易激综合征的妇女，总体缓解率比安慰剂高出 5% ～15%。● 秋水仙碱（colchicine）（0.6 mg 每日 3 次）有时也能使肠易激综合征病人的便秘症状缓解，但偶尔引起神经病。

对以腹泻为主的症状，药物治疗首选洛哌丁胺（loperamide）2～4 mg 每日 3～4 次。本品可使肠通过时间放慢，增加肠内水分吸收，故应用于腹泻的预防，而不是在腹泻后用药。胆汁酸分隔剂如考来烯胺（cholestyramine）（4 g 每日 4 次）可能有助，特别是对胆囊切除术后因特发性胆汁酸吸收不良致有顽固性腹泻的病人。氢氧化铝或次柳酸铋间断应用可能适合，但不宜长期应用。

治疗无效的严重腹泻病例，现在从少数渠道能得到 5-$HT_3$ 拮抗剂阿洛司琼（alosetron）（始量每日 1 mg）。此药对以腹泻为主的肠易激综合征妇女，疗效优于安慰剂。● 副作用有重度便秘和缺血性结肠炎，便秘患者禁忌。大便失禁病人，洛哌丁胺（loperamide）和生物反馈疗法可能有效，当视其内在病因而定。

二甲硅油（simethicone）对胀气一般无益。活性炭（activated charcoal）虽能减轻正常人因乳果糖所致腹胀，但对肠易激综合征是否有效，尚未肯定。有些病人素食后应用 α－D－半乳糖苷酶（α-D-galactosidase），可能有助。治疗便秘亦可使胀气减轻。乳酸杆菌能使腹痛和排气（放屁）减少，但对腹胀无效。抗生素不宜用于这类症状，但也有少数研究指出有短期效益。

有些病人一般药物治疗皆无功效。笼统检验应予回避，医生应在定期简短接诊中，着重提出积极而现实的目标，提供关键性社会心理性支持。这样的病人应鼓励他们参加当地肠易激综合征支持小组。

胃肠功能性症状的病人，大多不想去看心理医生。如果要安排心理卫生专业会诊，也应使病人知道这是整个医疗班子的一部分，目的是更好地发挥病人本身的积极性。放松疗法、催眠疗法、认知行为疗法和短程心理治疗等，可能是有益的，特别是中度症状的病人，如果积极性已被调整起来，能够确定情感或应激事件与症状联系则收效更佳。腹泻和腹痛一般比腹胀和便秘更易收效。反之，慢性经常性疼痛已历多年的病人以及对心理因素与其病变有关的观念持抗拒态度的病人，是不会收到效果的。

三环抗抑郁剂（tricyclic antidepressants）对抱抗拒态度的病人以及由于抗胆碱能作用和中枢性感觉调整而发生慢性疾病的病人，收效尤佳。甚至并无抑郁症状的病人，亦可在 3～4 周内获得效益。三环抗抑郁剂夜间用药，由小量开始，如阿米替林（amitriptyline）或地昔帕明（desipramine）10 mg 或 25 mg，如无效，可渐缓增加；但这类药物可使便秘加剧。阿米替林的抗胆碱能性副作用发生率甚高，地昔帕明则较少发生这类问题。其他副作用如恶心、体重减轻、嗜睡、震颤、立位低血压、心律失常等；胆汁淤积亦偶见。选择性 5-羟色胺重摄抑制剂如氟西汀（fluoxetin）、泊罗西汀（paroxetin）、舍曲林（sertraline）等，对肠易激综合征的治疗经验虽较少，但如每日一次清晨服药，是可能收到效果的，副作用比三环抗抑郁剂少，主要如恶心、腹泻、体重减轻等。如抗抑郁治疗成功，一般应持续 3～12 个月，再为抽减量。

抗焦虑药停药时可能发生反弹，有成瘾可能，还能与其他药物及乙醇相互作用，故一般不用为宜。促性腺素释放激素同类物利普安（leuprolide acetate），初用似使胃肠功能症状严重的妇女获得改善，但由于副作用临床很少应用。

### 预后

肠易激综合征的正面诊断一旦作出，以后很少改变。大部分病人还会间断性出现症状。但患者的预期寿命则与基础群体无何差异。

## 功能性（非溃疡性）消化不良

### 定义

消化不良（dyspepsia）是指持续或复发性上腹疼痛或自觉上腹不适，主要表现如早饱、饭后饱满感或胀气等。烧心与消化不良不同。消化不良并非只限于进食有关症状，因为消化性溃疡病者常反映与进食无关的疼痛。由于内镜检查的广泛应用，现已获悉：新发消化不良患者中，能从组织结构方面作出解释的只是少数，多数病人都是功能性（或非溃疡性）消化不良（表 135-1）。

### 流行病学

世界各地以人口为基础的研究都表明消化不良

患病率约25%,但美国的消化不良病人中,每4人中只有1人就医。

## 发生机制

### 黏膜炎症和幽门螺杆菌

幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染是人类有组织学改变的胃炎的最常见病原,与消化性溃疡病及胃癌有因果关系(第137章~第138,第199章)。功能性消化不良的症状,与消化性溃疡病并无区别。功能性消化不良病人约30%~60%发现有幽门螺杆菌胃炎,但在一般人口中,毫无症状者常有之,因此幽门螺杆菌与功能性消化不良的关系尚未肯定,但在小部分患者中,可能有重要作用。

### 胃酸

功能性消化不良病人的基础和高峰泌酸量皆正常,但幽门螺杆菌阳性的功能性消化不良病人,胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide)激起的胃酸分泌则可明显增高。总体而言,约半数感染幽门螺杆菌的功能性消化不良病人,激发后胃酸分泌改变与十二指肠溃疡相似。现在还不清楚:功能性消化不良病人的黏膜是否对酸更为敏感。

### 运动功能失常

三级医疗中心所见功能性消化不良病人中,约40%患者的胃对固体食物排空迟延,饭后胃窦运动减低者亦在此数。初级医保站中功能性消化不良者动力障碍发生率不详,可能要低些。但功能性消化不良者胆汁及流入胃的发生率,并不高于健康对照者。这样的病人中,约40%胃底僵硬,进食后不松弛,故感饱满而不能完成进餐。

在别无原因可资解释的恶心病人中,观察到胃慢波的快速和徐缓系列,节律规整或不规整。有些功能性消化不良病人发生胃节律不整,另从胃食管反流所致严重恶心病人中,亦已发现有此情形。

### 感觉功能失常

功能性消化不良病人在胃为气囊充胀期间,疼痛阈减低。但幽门螺杆菌阳性和阴性的功能性消化不良病人,感觉阈无明显不同。十二指肠输注脂类(而非葡萄糖)后,感觉阈会减低,这可以解释有些功能性消化不良病人何以会因脂肪餐而引起症状。十二指肠感觉阈亦减低,有些功能性消化不良病人,直肠和食管感觉阈也有改变。

### 中枢神经系统改变

一般说来,因功能性消化不良而趋医求治者,都比健康对照者更为焦虑而抑郁,神经过敏(neuroticism)和躯体化转移积分也较高。催乳素对丁螺环酮(buspirone)的回应,可能也比健康对照者为高,丁螺环酮是一种阿扎螺酮(azaspirone),对中枢5-羟色胺能-1(A)受体有兴奋作用。

急性应激情况可使胃收缩功能减低,但慢性消化不良症状是否亦可以此解释,则仍未获悉。实际上,功能性消化不良伴有或不伴有胃窦运动减弱的病人,急性实验性应激状况时,仍能作出正常的自主神经性和体液性反应。生活中重大应激事件如丧偶、离异等在功能性消化不良发生机制中有何作用,仍有争议。

### 膳食和环境因素

有些功能性消化不良病人反映对特定食物难以耐受,但饮食与慢性消化不良间的确切关系,仍待证明。约50%功能性消化不良病人可由咖啡引起症状,而健康对照者5人中只有1人如此,也许是由于咖啡的直接刺激作用,能促使胃酸分泌,或引起胃食管反流。

长期服用阿司匹林及其他非类固醇抗炎药(NSAID),可使30%~60%患者发生无症状性黏膜损害,也能引起急性消化不良,但抽烟和饮酒不是功能性消化不良的重要危险因素。

## 临床表现

有人认为,功能性消化不良可分为两类:一类有典型溃疡症状,如与进食有关的上腹疼痛,或使病人从睡眠中惊醒(溃疡样消化不良);一类为提示胃滞留的症状,如饭后腹胀和早饱等(动力障碍样消化不良)。消化不良常伴有典型反流症状,特别是烧心;

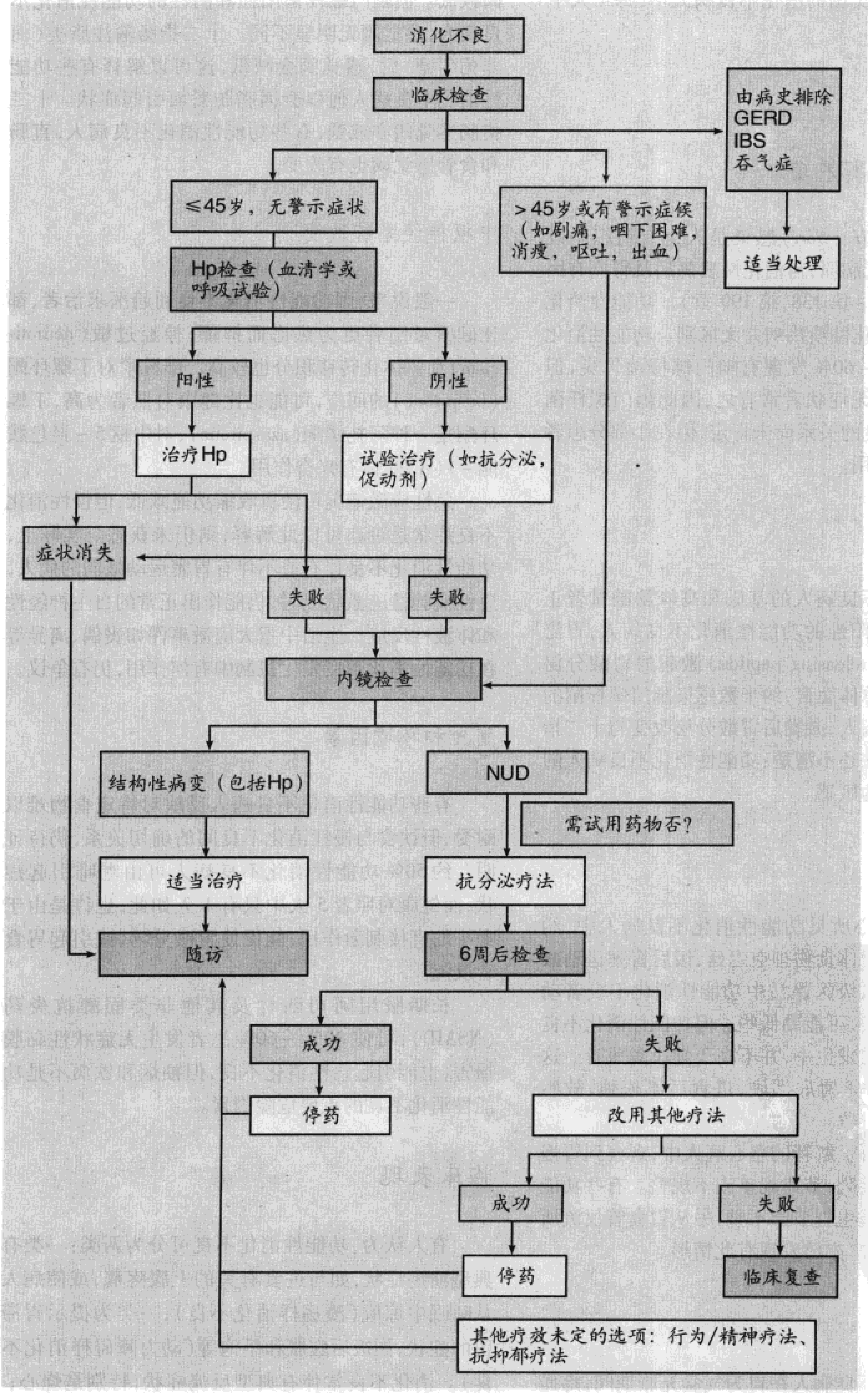



**图 135-2** 消化不良的检查步骤。GERD = 显症性胃食管反流病；Hp = 幽门螺杆菌；IBS = 肠易激综合征；NUD = 非溃疡性消化不良。

如以反流症状为主,应诊断为显症性胃食管反流病(symptomatic gastroesophageal reflux disease),直至另有证实。

## 鉴别诊断

要考虑的主要器质性病因是:慢性消化性溃疡病,胃食管反流(伴有或不伴有食管炎),恶性损害虽少,但也是要着重考虑的(图135-2)。

### 消化性溃疡

消化性溃疡病是必须排除的最重要情况,因为此病现已有确切疗法。遗憾的是:从症状类型和表现,很难区分消化性溃疡病与功能性消化不良。在临床实践中,必须先由上消化道内镜检查除外消化性溃疡病,诊断功能性消化不良才是可靠的(第132章)。

### 胃食管反流

如以上腹或胸骨后烧灼痛或不适为主要症状,向上放散至咽喉,可由抑酸剂缓解(至少是暂时性),即强烈提示胃食管反流(第136章)。由24小时食管pH监测证实的病理性胃食管反流,内镜检查时50%以上皆无食管炎改变可见;这些病人不能误作功能性消化不良。

### 胃或食管癌

在大多数西方国家,55岁以下病人因癌所致消化不良极为罕见;总体而言,新发消化不良症状的病人中,胃癌仅约1%(第136章,第199章)。虽然如此,肿瘤所致消化不良仍应郑重考虑,因为诊断延误对预后即有不利影响。

### 胆管疾病

胆石症所致胆道痛的特点是上腹或右上腹部出现严重的经常性疼痛,持续数小时,症状呈发作性(第158章)。如无典型胆道痛,就不能认为消化不良与胆石有关。慢性消化不良病人中,约1%~3%由超声检查发现胆石,但一般都是意外发现的。意外发现胆石的情况,随年龄增长而增加,妇女比男子高出3倍。胆道运动失常也能引起胆型疼痛,系Oddi括约肌动力性病变所致。一般是在胆囊切除术后发现的。

### 胰腺疾病

慢性胰腺炎和胰腺癌(第145章,第201章)引起的症状,有时亦可误作功能性消化不良。但这些病人常有持续性剧痛,向背部放散,并可有胰腺炎危险因素如大量饮酒等。

### 药物性消化不良

可能引起上腹部症状的药物如钾补充剂、洋地黄、茶碱、口服抗生素(特别是红霉素和氨苄西林)等。减量或停药一般即可使消化不良缓解。

### 其他病变

糖尿病者无论是否已有胃轻瘫(gastroparesis),皆可发生饭后胀满、早饱、恶心呕吐等症状(第242章)。不仅如此,糖尿病性神经根病(diabetic radiculopathy)(胸神经根)尚可引起上腹痛。代谢紊乱(如甲状腺功能减退、血钙增高)亦可致上腹疼痛。缺血性心脏病有时可因劳力而诱发上腹痛。老人特别是吸烟者应想到肠绞痛(intestinal angina)(慢性肠系膜缺血),患者可因饭后疼痛而不敢进食,致有明显消瘦(第144章)。结肠癌、胃淋巴瘤或肉瘤以及壶腹癌等,偶有上腹不适,初期亦可误作功能性消化不良。胃浸润性病变如嗜酸性粒细胞性胃炎、Crohn病、结节病(肉样瘤病)(sarcoidosis)、结核病和梅毒等,极个别情况下,亦可发生消化不良。腹壁痛亦可误作功能性消化不良。

### 吞气症

吞咽空气及饭后嗳气属正常现象,每小时可有3~4次。吞气症(aerophagia)的特点则是不自觉的大量吞咽空气造成腹胀,患者常反映嗳气后症状即可暂时缓解。根据特定病史即可提示此症,如观察到非进食时大量吞咽空气及反复嗳气,即可确诊。由于可能并无过多气体存在,因此也许只能由上消化道动力障碍及精神病理学角度解说其症状。

## 治疗

### 功能性消化不良的一般处理

已由内镜检查确定的功能性消化不良,临床正面诊断和切实劝慰仍是处理的关键步骤。诊断落实后,不是所有功能性消化不良病人都要求或需要药物治疗。仔细说明症状意义及其良性性质,就能收到非常积极的治疗效果;有些病人在作出正面诊断后,症状自行消失。不妨问一下功能性消化不良症状历时已久的病人,这次何以决定来看医生?解除病人不必要的忧惧,就是有效治疗。采用低脂食谱,或全日实行少食多餐,可使功能性消化不良减轻。

### 药物治疗

安慰剂对功能性消化不良能收到很大效果,有效率30%~60%。但安慰剂收效未必就是治疗的非特异性效果,而可能是病情的自行好转。实际上,功能性消化不良就是以症状缓解与再现为特征的,但70%以上病人,症状持续可达1年以上。

**抗酸与酸抑制剂**

功能性消化不良病人常用抗酸剂,但随机对照试验并未证明比安慰剂更具明显效益。为足量 $H_2$ 受体拮抗剂所做对照试验,结果尚有矛盾。荟萃分析(meta-analysis)提示 $H_2$ 受体拮抗剂比安慰剂收效约高20%,但只包括经过选择的试验治疗。这类药物开始每日可用2次(如雷尼替定或尼扎替丁150 mg,或法莫替丁20 mg),非处方药 $H_2$ 阻滞剂价值如何,尚无所知。但有人报告溃疡样消化不良在质子泵抑制剂(如奥美拉唑〈omeprazole〉20 mg/d,或兰索拉唑〈lansoprazole〉15或30 mg/d)治疗期间,症状明显好转,优于安慰剂。[❶]

**促动剂**

多巴胺能受体阻滞剂甲氧氯普胺(和多潘立酮〈domperidone〉)以及5-羟色胺4型受体激动剂西沙必利,在功能性消化不良中应用甚广,随机对照试验也有令人信服的资料,证明这些促动剂(prokinetics)优于安慰剂。基层保健站中未经深入检查的消化不良病人,西沙必利治疗(10 mg每日4次)约80%有效。促动剂特别是西沙必利,安全性能极佳,但在极个别情况下,西沙必利虽有效,但获取途径有限,又因偶可发生致命性心律失序,故很少选用。甲氧氯普胺(metoclopramide)(10~20 mg饭前及睡前)亦可以其中枢性抗多巴胺能作用而发生副作用,如张力失常、嗜睡、催乳素水平增高等。迟发性运动障碍(tardive dyskinesia)亦偶见,特别是老年病人,有些病例甚至是不可逆性。促胃动素激动剂红霉素(erythromycin)对功能性消化不良无任何治疗作用。替加色罗(tegaserod)亦为促动药,可能有轻微疗效,现正试验中。阿洛司琼(alosetron)也能改善症状,但因副作用使其应用受限。

**细胞保护剂**

硫糖铝和次水杨酸铋对间歇性消化不良可能有效,但亦非明显优于安慰剂。米索前列醇则对功能性消化不良无效。

**针对幽门螺杆菌的治疗**

有关清除幽门螺杆菌的长期效果,已有几项大规模试验进行评估,结果不一。每5位病人中,1例可望持续有效。[❶]感染此菌者可以考虑清除该菌,但以此启动治疗,常归失败。

**解痉药**

从理论上说,抗胆碱能药对幽门和胃窦痉挛病人可能有效,但这类病变在功能性消化不良中并未证实。抗胆碱能药已作过小量研究,发现双环维林(dicyclomine)并不比安慰剂更有效。

**抗恶心药**

除促动药外,抗恶心药如抗组胺药、酚噻嗪类(如丙氯拉嗪〈prochlorperazine〉)及其他作用机制尚未肯定的药物(如曲美苄胺〈trimethobenzamide〉)等。苯氮䓬类的镇静作用,可能也有助于减轻恶心。5-$HT_3$ 受体拮抗剂昂丹司琼(odansetron)及其他类似药,疗效皆未肯定,如遇困难病例,不妨一试。

**抗抑郁剂**

抗抑郁剂治疗功能性消化不良,已有少数正规的安慰剂对照随机试验,顽固病例即使没有抑郁,小剂量三环类可能也有作用。

## 处理准则

### 新发消化不良

关键是病史(图135-2)。应注意询问典型反流症状,如以烧心或返酸为主要症状,应诊断胃食管反流,并予相应治疗。如未肯定,可以大剂量质子泵抑制剂(如奥美拉唑20 mg每日2次共14日)短程试治,不失为一实用的诊断试验,区分反流与其他病因性上消化道症状,因反流症状用药后即可消失(第136章)。同样,如肠功能失常与上腹疼痛或不适直接相关,则应考虑肠易易激综合征。

新发原因不明性消化不良而年龄较大(>45岁)的病人,有警示症状以及服用非类固醇抗炎药(NSAID)病人,器质性病变概率较大,应立即进行上消化道内镜检查。年龄较轻且无警示症状的病人如何处置,应视医生和病人双方对诊断的把握程度而定。如选择切实有效的局部非介入性幽门螺杆菌试验(血清学,呼气试验,或粪抗原试验),感染者即予抗幽门菌治疗,亦不失为常规内镜检查外另一合理处置方法。大多数消化性溃疡病患者经此处置,症状皆可缓解(第138章)。

幽门螺杆菌阴性、最可能是功能性消化不良的病人,一线主药是质子泵抑制剂或$H_2$阻滞剂。有些医生对溃疡样消化不良更愿以抗分泌药治疗,而对动力失常样消化不良则以促动剂治疗。1月后如仍未效,再改用其他药。治疗8周仍未收效或又迅速复发,应做内镜检查。

### 确诊功能性消化不良而治疗效鲜的病人

如治疗未能收效,功能性消化不良诊断即有失误可能,或所选疗法不是最合适的。二甲硅油(simethicone)和解痉药亦可一试,但常失败。如主要症状是早饱或饱满感,可试用促胃底弛缓剂如舒马普坦(sumatriptan),丁螺环酮(buspirone),可乐定等。还可试用小剂量三环抗抑郁剂。为防影响工作或症状持续而需不断用药的病人,从暂时停药也能证实当前治疗还是有价值的。

### 吞气症

不自觉地吞气过多,治疗甚难。减轻应激作用及饮食调整(不吃口香糖及块糖,吃饭时不配饮料,速度放慢,鼓励小口吞咽等)偶亦有助。二甲硅油和活性炭的疗效并未肯定。安定药及促动药有时有效。

## 预后

内镜检查后确诊为功能性消化不良,一般即能排除溃疡及其他结构性病变,减轻病人的忧虑,对预后亦可产生良好影响。有些病人此后多年可能再无症状。但在三级医疗中心所见功能性消化不良,则是症状比较顽固的一类,自行缓解的可能性较小。

# 非心源性(功能性)胸痛

急诊室所见胸痛病人中,约1/3～1/2并非冠心病所致。这些心绞痛样胸痛,最常见的原因是胃食管反流,食管动力性病变亦偶见。肌骨性胸痛和精神性病因(如惊恐发作)也是应该想到的重要病因(第46章)。有些病例的胸痛也可能是微血管引起的,但所有这些情况都可重合,也使处理上更为不易。

临床检查首先应排除心源性胸痛(第46章)。病史方面,应注意精神性病变的筛检,特别是惊恐类病变(panic disorders),可以复发性胸痛出现。如运动可使疼痛加剧,可能是肌肉骨骼性原因,如按压胸骨或胸壁时典型疼痛再现,即可确定。

如无心脏、肌骨及精神性疾病,即应考虑食管病的可能(第136章)。食管pH 24小时动态监测、内镜检查及Bernstein酸输注试验等,皆可用于反流的诊断。其余病人可作食管测压,但收获不大。测压可以除外弛缓障碍(<1%胸痛病人)及食管痉挛(<5%胸痛病人)。"胡桃夹样食管"时远端收缩波幅极大(平均>180 mmHg)而蠕动正常。其他较少见的非特异性动力性改变如食管下括约肌高压及食管体收缩加剧等。虽然30%胸痛病人将发生某种非特异性动力性改变,但却很少与自发性胸痛的发生呼应,故与测压改变的相关性仍有很大问题。

治疗实赖安慰与解释。只要怀疑到反流,就应以质子泵抑制剂积极试治,1～2周后如仍未效,可将剂量倍增(第136章)。原因不明性病例可试用钙通道阻滞剂如硝苯地平(10～20 mg每日4次)或地尔硫䓬(30～60 mg每日4次),但确实疗效可疑;硝酸盐(长效及短效)和抗胆碱能药则皆令人失望。抗抑郁剂可能极有价值,主要是因为有一部分病人存在食管过敏的情况。原因不明性胸痛病人,无论有无惊恐性病变,行为疗法皆甚有益。

## A 级论证文献

❶Jailwala J, Imperiale TF. Kroenke K. 0Phamacologic treatment of the irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized, comtrolled trials. Am Intern Med, 2000, 133: 136 – 147.
肠易激综合征药物治疗的随机对照试验的系统回顾。

❷Muller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, et al. Tegaserod, a 5HT(4) receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. Alimen Pharmacol Ther, 2001, 15: 1655 – 1666.
5HT(4)受体部分激动剂替加色罗可使肠易激综合征病人腹痛、腹胀和便秘等症状缓解。

❸Camelleri M, Chey WY, Mayer EA, et al. A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Arch Intern Med, 2001, 161: 1733 – 1740.
3 型 5 – 羟色胺受体拮抗剂昂洛司琼治疗以腹泻为主的肠易激综合征妇女的临床随机对照试验。

❹Moayyedi P, Deeks J, Soo S, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev, 2003, 1: CDOO2096.
非溃疡性消化不良的药物治疗证明质子泵抑制剂疗效优于安慰剂。

❺Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group. BMJ, 2000, 321: 659 – 664.
根除幽门螺杆菌治疗非溃疡性消化不良的系统复习和经济评估。

## 推荐阅读

Bytzer P, Talley NJ. Dyspepsia. Ann Intern Med, 2001, 138: 815 – 822.
复习消化不良症状及其在诊断中的应用。

Fang J, Bjorkman D. A critical approach to noncardiac chest pain: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Am J Gastroenterol, 2001, 96: 958 – 968.
非心源性胸痛的病理生理、诊断和治疗要点(文献综述)。

Talley NJ. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol, 2003, 98: 750 – 758.
肠易激综合征的药物治疗(重点介绍新疗法)。

Talley NJ, Spoller R. Irritable bowel syndrome: A poorly understood organic disease? Lancet, 2002, 360: 555 – 564.
有关肠易激综合征病理生理、诊断和治疗的最新评述。

(王贤才，郭聚甫 译;曾汉英，闫蓉，谭训铎 校)

# 第136章
# 食管疾病

Roy C. Orlando

食管(esophagus)是一条22~25 cm长的管道,上1/3是横纹肌,下2/3是平滑肌。功能是把食物从口腔输送至胃。不吞咽时,食管上端由食管上括约肌(upper esophageal sphincter, UES)即环咽肌(cricopharyngus muscle)关闭,它形成的高压区带,可以防止气体吸入食管。食管下括约肌(LES)的高压区则可防止胃内容进入食管。吞咽时,位于延髓的吞咽中枢协调咽和食管蠕动,并使UES和LES松弛,故食物能向尾端推动,进入胃内。吞咽中枢(疑核,nucleus ambiguous)的运动信号到达横纹肌终板(end plate)或平滑肌Auerbach神经丛(肠肌丛),是由迷走神经的节前或节后胆碱能纤维发送的。释出乙酰胆碱(acetylcholine),可使食管肌收缩,乙酰胆碱释出抑制或及血管活性肽(vasoactive intestinal peptide)释出,则可使之松弛。食管必须把食物从口腔输送入胃,同时又要保护自己,不使胃液反流。食管是由三元体系保护的,即抗反流屏障(限制反流频度),管腔清理机制(限制食管内存留时间),组织抗性(限制上皮接触处的损伤)。

## 食管症状

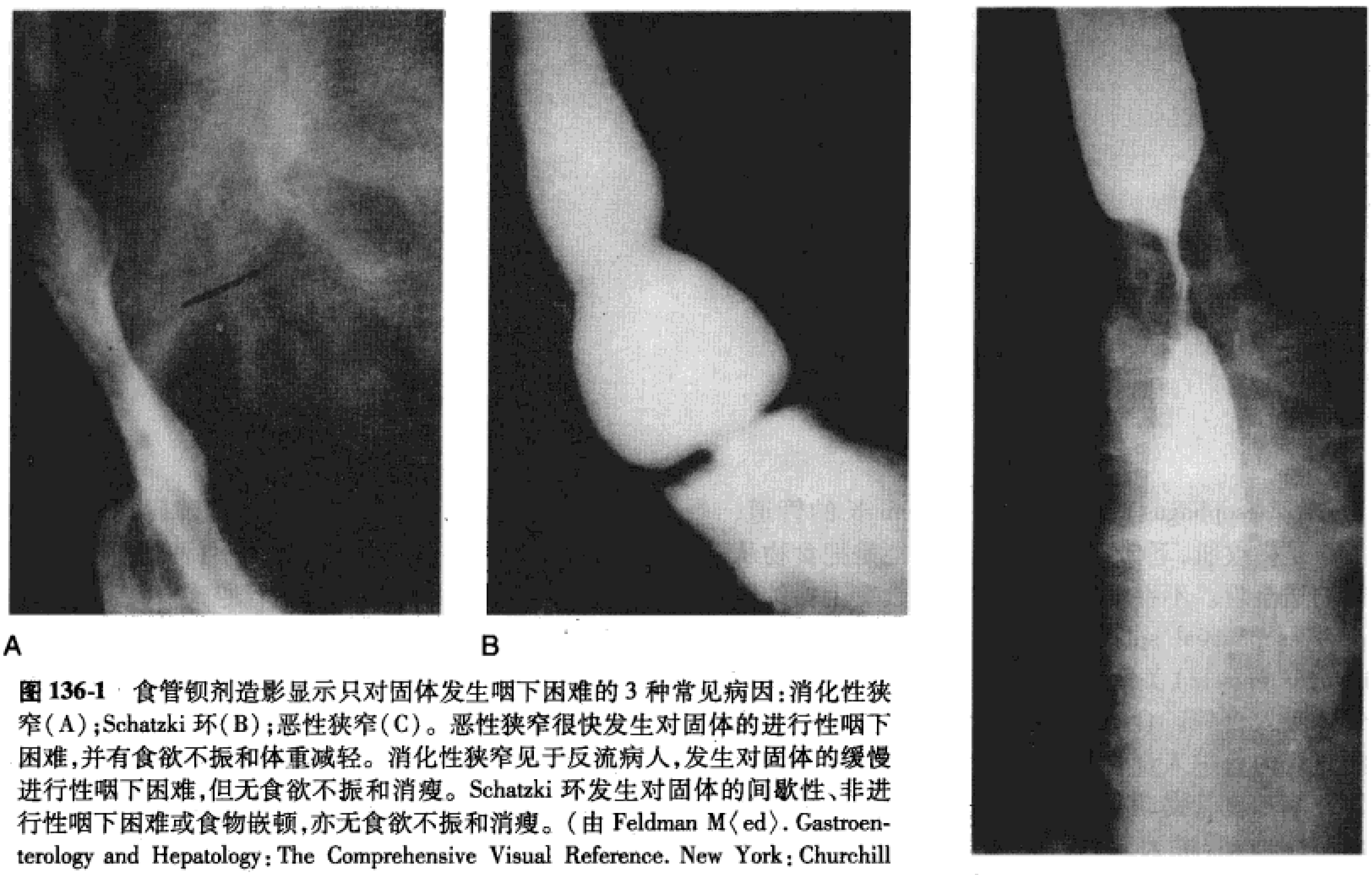
烧心、吞咽痛和咽下困难都是特异性很高的食管症状(第130章)。胸痛在食管病时虽亦常见(第135章),但需加鉴别的情况更多,包括心脏病(第46章)。

**咽下困难**(dysphagia)即吞咽的困难。由横纹肌病变引起的咽下困难,称为**口咽咽下困难**(oropharyngeal dysphagia),它有以下特征:食团不能由口腔送达食管,由于软腭不能封闭鼻气流通过而出现鼻反流,又因喉不能上升、会厌不能下降故吞咽时受呛而咳嗽。平滑肌病引起的咽下困难、食团输送障碍的感觉是在胸骨下,称为**食管咽下困难**(esophageal dysphagia)。它没有食团从口腔向食管输送障碍,鼻反流和呛咳等特征,并可立即区分为以下两种情况:(1)只对固体发生咽下困难的病变,即管腔狭窄(机械性)损害。如消化性狭窄,癌,Schatzki环(图136-1A~C);(2)对液体和固体都发生咽下困难,如失弛缓症,食管弥漫性痉挛等。

**烧心**(heartburn)是一个症状群,特征是发作性胸骨后痛,进食后和躺卧时加重,抗酸剂至少可使之暂时缓解。不适的性质常为烧灼感,并向口腔放散。烧心时口内常有苦辛味(反胃)或咸水(来自涎液)涌上口腔(泛酸)。如症状典型,每周至少一次,延续很长时间,单由病史即可诊断胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)。有些普通公众把这种情况叫做"消化不良",代替"烧心",有些人又指"烧心"为没有以上特征的其他症状。因此诊断GERD必须从周密病史中,肯定所述症状包含认定"烧心"所需具备的特征。

**吞咽痛**(odynophagia)即咽下时疼痛,为急性和重型食管炎的表现,常有黏膜溃疡形成。吞咽痛是胸骨下的刺痛或锐痛,特征是可因吞咽动作而加剧,即使只是咽下涎液。常见于感染以及药片和放射所致食管炎,但很少见于反流性食管炎时。

**胸痛**(chest pain)与烧心、吞咽痛不同,也是食管病时常见的,称为"**非典型性胸痛**",是因为它具有提示心绞痛的某些(不是全部)特征。例如疼痛位置常在胸骨下胸骨旁,能向颈、颌或臂放散,可因进食而加剧,并可因硝酸甘油而缓解(第46章)。与心绞痛有这些相似处,也不足异,因为心脏和食管的感觉神经装置就有重合之处。如果这样的疼痛伴有咽下困难、吞咽痛或烧心,就可能是食管引起的。但如没有这些伴随症状,就应先做心脏检查。排除心脏病后,即可认为病人是**非心源性胸痛**,原因可能是GERD,或为食管弥漫性痉挛。



A B C

**图 136-1** 食管钡剂造影显示只对固体发生咽下困难的 3 种常见病因：消化性狭窄（A）；Schatzki 环（B）；恶性狭窄（C）。恶性狭窄很快发生对固体的进行性咽下困难，并有食欲不振和体重减轻。消化性狭窄见于反流病人，发生对固体的缓慢进行性咽下困难，但无食欲不振和消瘦。Schatzki 环发生对固体的间歇性、非进行性咽下困难或食物嵌顿，亦无食欲不振和消瘦。（由 Feldman M〈ed〉. Gastroenterology and Hepatology: The Comprehensive Visual Reference. New York: Churchill Livingstone, 1997.）

## 食管出血

上消化道出血可以很多方式出现，如呕血，黑便，咖啡渣样呕吐物，大便隐血试验阳性，缺铁性贫血，以及大出血时的便血等（第 133 章），如需输血，食管方面最常见的病因是食管静脉曲张破裂和 Mallory-Weiss 撕裂。次常见情况是：巨细胞病毒（CMV）及人类免疫缺陷病毒（HIV）感染所致食管深溃疡，亦可发生明显出血。持续小量出血导致缺铁性贫血，也可能是 GERD 的反映。

## 胃食管反流病

### 定义

胃食管反流是一个生理过程，即胃内容向食管的运动，每个人都有，每天发生多次，一般不会引起症状或伤害征象。但反流也可能是病理性的，引起症状，并对食管、口咽、喉和呼吸道造成组织损伤征象。食管的反流性损害（反流性食管炎）是 GERD 的最常见类型，而反复烧心则是提示此症的最常见症状。几乎所有烧心病人都能发现食管黏膜病理改变，但内镜检查发现糜烂的只约 40%。其余 60% 病例虽有烧心但无糜烂，即为非糜烂性 GERD。

### 流行病学

根据烧心症状的普遍性，GERD 是西方最常见病变之一。美国约 45% 成人都有烧心，至少每月一次，约 20% 每周一次，约 10% 每天都有。男子发生约为女子 2 ~ 3 倍，白人多于黑人。GERD 虽很少引起死亡，但使生活质量减低，发病率 10% ~ 15% 亦不容忽视，主要由于溃疡形成、出血、狭窄、Barrett 食管和腺癌。烧心病人发生食管腺癌的总体风险很低：每天有烧心症状者每年每 2500 例中约有 1 例，每月一次烧心者，每年每 10 000 例中约有 1 例。

### 病理

酸性胃内容反流进入食管，留滞时间足以克服食

管上皮的抵抗,即可发生GERD。据24小时食管pH监测资料,GERD的发生至少有两种基本情况:(1)食管黏膜与反流胃酸长期接触;(2)与反流胃酸接触时间虽仍正常,但食管上皮已受损害。与胃酸接触时间延长,是由于抗反流屏障和管腔清理机制缺陷,致使LES暂时弛缓的频度增加,50%以上反流发生时莫不如此。这些弛缓都不是吞咽诱导的,而是胃底膨胀所致LES的反射性弛缓。伴有反流是因为这些LES弛缓时间比咽下时的弛缓要长出一倍,而且不伴有管腔封闭性蠕动。弛缓暂时延长的原因与胃排空延迟和幽门螺杆菌感染有关。糜烂性食管炎时,发生暂时性LES弛缓的反流不到50%,大多是由于LES机械性能薄弱发生回流的,现在还不清楚是LES薄弱造成糜烂性食管炎,还是糜烂性食管炎造成的LES薄弱。同样,裂孔疝(hiatal hernias)和蠕动障碍也是糜烂性食管炎时常见的,但因果关系亦未详,因为食管炎既能使食管缩短(由于纵肌持续收缩),也能使蠕动功能失常(环肌收缩性能减弱)。虽然酸接触时间正常但仍感烧心的病人,也许是组织抵抗性存在原发缺陷。

## 临床表现

### 症状

反复发生烧心,是反流性食管炎和GERD的标志性症状,因此单由病史,即可诊断GERD。但由烧心频度、轻重和持续时间,不能提示内镜检查时病变的轻重。GERD亦可伴有咽下困难,并被称为**警示症状**(alarm symptom),因为它使人担心是否发生了消化性狭窄或Barrett食管是否发生了腺癌。因此烧心病人如有咽下困难,应早期进行内镜检查。

### 体征

反流性食管炎的损害,以上消化道内镜检查最好,可以发现潮红,水肿,质脆,糜烂,溃疡,狭窄,Barrett食管等损害。较晚期病例中,约40%活检可见上皮细胞水肿和坏死,上皮内中性粒细胞浸润(嗜酸性粒细胞亦偶见)。咽钡和上消化道造影(第131章)也能发现溃疡、狭窄和裂孔疝,但对炎症、糜烂和Barrett食管的确定则不可靠。

### 食管外症候

GERD虽常与反流性食管炎的术语等同应用,但GERD还包括口咽、喉和呼吸道的反流性损害。因此GERD的症候可以包括咽炎、耳痛、龈炎、咽球感(globus sensation),牙釉质腐蚀,喉炎,慢性咳嗽,哮喘(第84章),吸入性肺炎(第92章)等。除吸入性肺炎是吸入著量胃内容所致外,口咽、喉和气道的反流性损害都是酸造成的。哮喘(喘息)和慢性咳嗽可能是酸与气道上皮直接接触引起的(微量吸入),也可能是酸与食管上皮接触引起食管肺迷走反射而间接导致的。GERD引起声音嘶哑、哮喘、慢性咳嗽和喉炎的频度现仍未详。

### 相关病变

GERD也可能是其他病变引起的,如Zollinger-Ellison综合征(第140章),硬皮病(第281章),糖尿病(第242章),鼻胃插管和妊娠等。

## 诊断

反复烧心史,抗酸药或抑酸药治疗有效,即足以诊断GERD。特异检查只限于GERD并有咽下困难、体重减轻或胃肠出血等警示症状,或以非典型胸痛或口咽、喉或气道症状而疑为GERD的病人。

### 检查反流

**上消化道钡餐检查**(upper gastrointestinal series)能发现反流的宏观改变,即在病人头低位时,注意观察钡剂由胃向食管的运动情形。如为阳性,即为高度特异性改变,但敏感性不高(20%)。**食管pH监测**(esophageal pH monitoring)仍为鉴定反流的"金标准",即将一小pH探针固定在食管,LES上5 cm处,记录24小时中所有酸反流活动(pH降至4以下)。由酸活动次数和时间可以得出食管与酸的总接触时间。病人启动的信号标记(event marker),则能把症状与食管酸活动联系起来。

### 确定GERD是症状发生原因的检查

检查胸痛与食管酸化因果关系,并引申到

GERD，可作**Bernstein 试验**。即把导管固定在食管中部，灌注酸（0.1 N HCl，pH 1.1）或盐水（对照）。如在灌酸时症状即自动发生，而在灌注盐水时则否，即可认为 GERD 试验阳性。但是确定任何特定症状（如胸痛，喘息）是 GERD 所致的更好检测方法，是利用质子泵抑制剂（proton pump inhitor，PPI），如奥美拉唑（omeprazole）20 mg 每日 2 次，可使 90% 以上的人胃酸分泌受控，以此进行**经验性酸抑制试验**。有些人睡前再加 1 剂组胺-2（$H_2$）受体拮抗剂（如雷尼替丁〈ranitidine〉300 mg）以减少夜间酸分泌突破的可能。治疗可望收效的时间，胸痛为 3～4 周，气道炎症性病变为 2～3 个月。症状消失，支持 GERD 的病因作用。停药后症状复发，复治再次取得阳性效果，更可凭信。反之，如症状未见改善，即为否定 GERD 的有力证据。

### 检查食管损伤

见前文“体征”节。

### 检查食管运动功能

上消化道钡餐或吞钡检查，在发现著量反流和食管蠕动与括约肌功能明显异常上，很有价值。但比较隐晦的改变则需食管测压（esophageal manometry）。LES 平均压力低（<10 mmHg），对 GERD 有高度特异性，但约 60% 病人测定结果可能正常。现在测压在 GERD 中主要是用来除外动力性病变（失弛缓症，硬皮病）和蠕动波幅的量化，后者意在确定是做完全（Nissen 式）还是部分（Belsey，Dor，Toupet 式）胃底折叠术（fundoplication）。

## 临床经过

GERD 所致烧心，常在很长时间里保持稳定，但可有短程加剧和缓解。抗酸和抑酸药物能有效控制症状，停药则常致复发。如内镜检查已证实无糜烂及炎症性改变，则再发展为糜烂性食管炎的就很少（约 15%），也不致发生狭窄、Barrett 食管或腺癌。但如内镜检查证实有糜烂性食管炎，则临床经过就较复杂，常需维持治疗；确定糜烂愈合和排除 Barrett 食管，常须内镜复查。如已愈合也未发生 Barrett 食管，则以后也不会发生 Barrett 改变。如内镜检查确定 Barrett 食管，一般也都取良性经过（预期寿命与一般人群相似），无论是否治疗及给予哪种治疗，都会在多年至数十年内保持不变。虽然如此，考虑到 Barrett 食管的存在，有生之年仍有 10% 发生食管腺癌的风险（每年发生率 0.5%），故仍应建议定期内镜监护。

## 并发症

GERD 的两大并发症是消化性狭窄（peptic stricture）和 Barrett 食管（频度 3%～15%）。**消化性狭窄**是糜烂性食管炎因食管远端水肿、炎症和纤维化而发生的管腔狭窄性损害（图 136-1A）。有此并发症时，即因狭窄而对固体咽下困难，在数月至数年中，渐缓发展。但无食欲不振和体重减轻。诊断为吞钡检查和上消化道内镜检查，后者还可做活检以除外癌症。**Barrett 食管**是食管远端经受反流性损害的鳞状上皮，被化生的特化柱状上皮所取代，约见于 10%～15% GERD 病人，白人居多，发生 Barrett 化生（metaplasia）的上皮，抗酸能力高于鳞状上皮，也不引起症状。内镜检查时如发现上皮呈微红色，自胃延伸至食管腔，即可疑及此症（彩页 2 图 136-2）。长度 >3 cm 时，称为长段 Barrett，<3 cm 时为短段 Barrett。确诊可做活检。Barrett 化生为癌前损害，发生食管腺癌风险比一般群体高出 30～125 倍（见“食管肿瘤”节）。近 30 年来，美国白人中 GERD 患者 Barrett 化生的癌发生率已增长 350%，每年 0.5%，即有生之年患病率约 10%。可使 Barrett 食管癌症风险增加的因素是：种族，男性，烟酒嗜好，肥胖，Barrett 化生长度。虽然如此，Barrett 食管患者的预期寿命仍与一般群体相似，这是因为美国的癌发生率较低（每年 6000 例），而发生时已届晚年（平均 60 岁中段）。

## 治疗

### 内科疗法

GERD 的治疗以内科为主，即调整生活方式（表 136-1）和药物疗法（表 136-2）。治疗目的是解除症状，预防并发症。所有病人开始都要劝其改变生活方

式,可使症状改善。抗酸药或抗酸药-藻酸盐(alginate)合用,安全简便,价格低廉,能有效解除有时发生的烧心,值得推荐。但同样药物都不宜长时服用,因为适口性和耐久性都较差,还有副作用,如腹泻、便秘,肾脏病人还可能发生镁或铝中毒。复发性烧心可用抑酸药,首选 $H_2$ 受体拮抗剂和质子泵抑制剂(PPI)。$H_2$ 受体拮抗剂抑制壁细胞基侧膜上3种酸刺激受体中的一种,从而减少胃酸分泌。每日2次可使约50% GERD病人的症状得到控制,约30%糜烂可望愈合。PPI抑制 $H^+-K^+$ ATP酶即质子泵,这是壁细胞顶膜分泌酸的最终共同通路。故PPI每日1剂,可使胃酸分泌大为减少。约85%~90% GERD病人可望由此解除症状,损害愈合。$H_2$ 受体拮抗剂(用药>25年)和PPI(约10年)的安全性极佳,但PPI用药超过10年的安全性如何,仍待澄清,因为长期低酸和高胃泌素血症(hypergastrinemia)的风险如何,仍未明了。

### 外科疗法

GERD时抗反流手术的主要适应证是:(1)年龄较轻,手术条件好的病人,可作为药物维持疗法的另一选项;(2)控制反流及其伴随的吸入性肺炎。药物治疗失败,一般不是手术治疗的指征,因为PPI疗法成功率极高,如未收效,往往表明症状不是GERD引起的。手术治疗的首选方法是腹腔镜下Nissen胃底折叠术(fundoplication),亦可开腹做此手术。成功率(约85~90%)相当于剂量机动的PPI疗法。[1]死亡率(约0.2%)和发病率(2%~8%)都可接受,手术后并发症如咽下困难和气胀综合征(gas-bloat syndrome)(不能嗳气呕吐)也都能处理。但是手术不能使症状根本治愈(50%以上病人仍需再次接受药物治疗),也不能防止以后发生食管癌。[1]测压证实蠕动波振幅低弱(<30 mmHg)的病例,部分胃底折叠术(Belsey, Dor, Toupet式)更为合适,以减少术后发生咽下困难的风险。

**表 136-1**

**反流性食管炎的生活方式调整**

床头抬高约15 cm
戒烟
不过量饮酒
减少膳食中脂肪
减少进食数量
减肥(过重者)
不吃以下饮料:巧克力,祛风剂(留兰香,薄荷),咖啡(咖啡和去咖啡制品),茶,可可饮料,番茄汁,柠檬汁
如有可能,不用以下药物:抗胆碱能药,茶碱,地西泮,麻醉剂,钙通道阻滞剂,β-肾上腺素能激动剂(异丙肾上腺素),孕酮(某些避孕剂),α-肾上腺素能拮抗剂(酚妥拉明)

**表 136-2**

**反流性食管炎的药物疗法**

| 药物 | 剂量 |
|---|---|
| **抗酸剂:液体**(缓冲 HCl,增加 LESP) | |
| 如米兰大Ⅱ(Mylanta Ⅱ)/美洛司 CT(Maalox CT)(HCl 中和力 25 mEq/5 mL)* | 15 mL qid 饭后1小时及睡前,或必要时 |
| **加维司康**(Marion)(减少经黏膜机械障壁的反流和缓冲 HCl) | |
| [$Al(OH)_3$,$NaHCO_3$,三硅酸镁,藻酸] | 2~4片 qid 及睡前,或必要时 |
| **$H_2$ 受体拮抗剂**(减少 HCl 分泌) | |
| 西米替丁(Tagamet) | 800 mg bid,400 mg qid.<br>约13 mL bid |
| 雷尼替丁(Zantac) | 150 mg qid 或10 mL qid,维持量<br>150~300 mg bid,10 mL bid |
| 法莫替丁(Pepcid) | 20~40 mg bid 或2.5~5 mL bid |
| 尼扎替丁(Axid) | 150 mg bid |
| **促动药**(增加 LESP,增加胃排空) | |
| 乌拉胆碱(Urecholine) | 25 mg qid,饭前30分钟及睡前 |
| 甲氧氯普胺(Reglan) | 10 mg qid,饭前30分钟及睡前 |
| **质子泵抑制剂**(减少 HCl 分泌和胃容积) | |
| 奥美拉唑(Prilosec) | 20 mg/d;维持量 20 mg/d |
| 兰索拉唑(Prevacid) | 30 mg/d;维持量 15 mg/d |
| 泮托拉唑(Protonix) | 40 mg/d |
| 雷贝拉唑(Aciphex) | 20 mg/d |
| 埃索美拉唑(Nexium) | 20~40 mg/d |

*反流病人胃酸分泌一般并未增多,因此抗酸药治疗量应按其缓冲(正常)基础 HCl 分泌率约~1~7 mEq/h(平均2 mg/h)及进食刺激时高峰 HCl 分泌率约~10~60 mEq/h(平均30 mEq/h)而定。

HCl=盐酸;LESP=食管下括约肌压力。

**说明:**

① MylantaⅡ,美国 Stuart 公司生产的非处方药,其悬液含氢氧化铝400 mg,氢氧化镁400 mg,二甲硅油40 mg,钠含量为1.14 mg(0.05 mEq)。

② Maalox,美国 Rorer 公司生产的非处方药,其治疗浓度悬液为氢氧化铝600 mg,氢氧化镁300 mg,钠含量0.8 mg(0.03 mEq)。

括号中是该药的商品名。

——译者

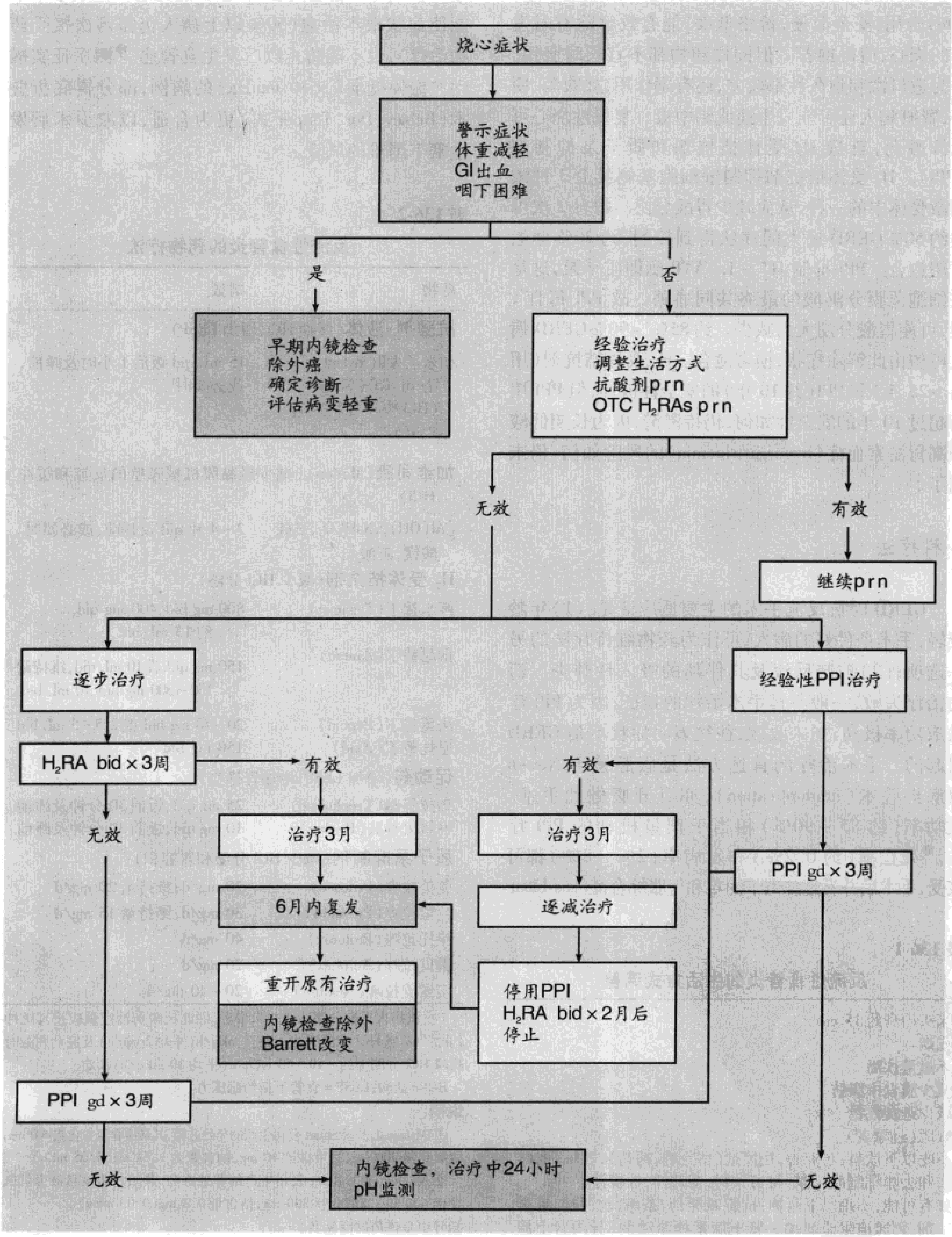



**图136-3** 烧心病人的处理流程。GI = 消化道；OTC $H_2RA$ = 非处方药 $H_2$ 受体拮抗剂；PPI = 质子泵抑制剂；prn = 必要时。（由 Orlando L, Orlando RC. Reflux esophagitis: Evaluation of drug management strategies. Formulary, 2002, 37: 140－146. 惠允引用。）

### 内镜抗反流手术

2000年4月,美国食品药品管理局(FDA)批准两种新的内镜手术,治疗GERD,即Stretta和EndoCinch法,前者是对LES区实施热凝固,后者是对贲门做缝合折襞。初步结果令人振奋,二者都可使GERD病人对药物治疗的依赖性减低30%~50%,但长期安全有效性如何现仍未详。

### 对策

烧心病人的经验治疗对策是调整生活方式和药物治疗(图136-3)。但有警示症状的,应早做内镜检查。每日一次PPI治疗无效的病例,需做内镜检查,以利确诊,评估病情轻重,包括Barrett食管之有无。幽门螺杆菌检查则不推荐,因为它不是GERD的病原,如被清除,治疗可能更难。每日一次PPI治疗无效的病例,可改每日2次,必要时睡前加服$H_2$受体拮抗剂,治疗6~8周,如仍无效,可在**治疗期间**做食管pH监测,以了解食管内酸控制情况。如酸已控制,症状就不是酸引起的。有效治疗一旦停止,症状亦常复发,特别是糜烂性食管炎病人,他们应有维持疗法。但需要维持疗法的病人,至少要做一次内镜检查,以确定食管Barrett改变之有无。手术条件好的病人,手术比终生服药更为可取,控制反流症状也比药物疗法好。

### 治疗并发症

**食管狭窄**至管腔<15 mm时即常有症状发生(咽下困难)。如伴有食管远端明显活动性炎症,单由药物治疗即可收效。但如已纤维化,则应扩张,间隔时间不一。扩张后PPI治疗以减少狭窄复发和对扩张的更多需求。处置困难的病例,可由外科医师在全麻下扩张,或做部分食管切开术加食管胃吻合术及保护性胃底折叠术。

**Barrett食管**病人如有烧心或糜烂性食管炎,可像其他无Barrett改变的GERD病人一样治疗。无症状Barrett食管是否亦可由治疗受益,现仍未详。应建议控制体重,戒除烟酒,因为这些都是已被确认的癌症危险因素。食管切除术切除一切化生组织,应能收效,但对癌症风险相对较小(每年0.5%)的病人,风险太高(发病率25%~40%,死亡率7%)。而内镜监视下,在发展为腺癌前,即可发现腺癌的表型(发育不良)和遗传(p53,非整倍体性,G2四倍体性增加)改变,从而在足够早期(T0~T1)发现癌变,实施根治性食管切除术。因此现在主张每2~3年内镜检查一次,在Barrett化生全长范围内,每2 cm做一份4象限活检。如在活检中发现高度发育不良,就应做食管切除术,因为这类病例中,约1/3为明显腺癌。手术条件不好的高度发育不良或原位癌病人,可在内镜下做激光消融治疗,必要时口服或静脉注射光致敏剂;治疗后,须以大剂量PPI以利复层鳞状上皮细胞取代已被破坏的组织。激光治疗的死亡率约1%,狭窄率可达50%。

## 感染性食管炎

感染性食管炎(infectious esophagitis)主要(不是绝对)发生在免疫功能减低的病人,一般都是癌症化疗、移植后抗排异药物治疗和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)(特别是CD4计数<200 $mm^3$时)等情况造成的(第416章)。最常见病原是白色念珠菌,单纯疱疹病毒(HSV)-1,巨细胞病毒(CMV)等,可能合并一种以上病原体。艾滋病(AIDS)时,CMV食管炎可与CMV视网膜炎或结肠炎并存。

### 临床表现

咽下痛(odynophagia)可甚严重。咽下困难、体重减轻和胃肠出血等皆常见。并发症不多,但亦可见到气管支气管瘘,穿孔,出血等。艾滋病时的食管念珠菌病伴有口腔念珠菌病(口疮)的,只见于约2/3病例,HSV食管炎合并口腔疱疹性损害的约见于1/3病例。具有免疫活力的病例,感染性食管炎主要是HSV或念珠菌引起的。

### 诊断

吞钡检查时,如发现黏膜呈长绒毛状,提示念珠

菌；如为无数火山形小溃疡，提示 HSV；线样深溃疡提示 CMV（或 HIV）。确诊应在内镜检查时再做刷拭、活检和病毒培养。念珠菌食管炎内镜检查时特征为黏膜出现无数黄白色小斑，内含微生物、炎症细胞与黏膜坏死组织（彩页 1 图 136-4A）。刷拭和活检取样如由过碘酸 - Schiff（PAS）试剂或特异银染发现念珠菌假菌丝（pseudohyphae），即为阳性。HSV 食管炎内镜下先为无数疱疹，以后破溃形成小的（<2 cm）火山样浅溃疡（彩页 1 图 136-4B）。溃疡边缘刷拭和活检阳性改变为鳞状细胞中 HSV 的典型病理效应。CMV 食管炎的特征是大（>2 cm）而深的线样溃疡。活检阳性即可确诊。

## 治疗

非艾滋病者的念珠菌食管炎可口服制真菌素（nystatin）治疗，100 ~ 300 万单位每日 4 次，或克霉唑（clotrimazole）100 mg 片剂口内溶化，每日 3 ~ 5 次；但艾滋病人须用唑类抗真菌剂，如氟康唑（fluconazole）每日 100 mg 口服或静注，共 10 ~ 14 日（第 416 章）。酮康唑（ketoconazole）和伊曲康唑（itraconazole）也有效，但与氟康唑不同，需胃酸分泌正常，以利吸收。耐药病例可用小剂量[0.3 ~ 0.5 mg/（kg · d）]两性霉素静脉注射 10 ~ 20 日，亦可收效。HSV 食管炎可用核苷类似物如阿昔洛韦（acyclovir）200 ~ 400 mg 口服每日 5 次，或 250 $mg/m^2$ 静脉注射 8 小时一次共 2 周。伐昔洛韦（valacyclovir）和泛昔洛韦（famciclovir）亦可备选。耐药病例，静脉注射膦甲酸 60 mg/kg 8 小时一次，2 ~ 4周，亦可收效。CMV 食管炎可用更昔洛韦（ganciclovir）5 mg/kg 静脉注射，12 小时一次，2 ~ 4周；耐药病例可用膦甲酸 60 mg/kg 静脉注射 8 小时一次，2 ~ 4 周。与 HIV 有关的特发性溃疡可用泼尼松（prednisone）40 mg/d 治疗，每周抽减 10 mg，共 1 月；沙利度胺（thalidomide）每日 200 mg 亦可收效。免疫功能障碍病人，各种类型感染性食管炎皆易复发，故可能要进行维持治疗。

## 其他病因性食管炎

***碱性反流性食管炎***（alkaline reflux esophagitis）是食管上皮反复和长期接触非酸性胃或肠内容而发生的一种不常见临床病变，一般都是发生在全胃切除或 BillrothⅡ型胃肠吻合术后，幽门已被破坏的病人。治疗即应用胆盐结合剂或黏膜包被剂如考来烯胺（cholestyramine），硫糖铝（sucralfate），胶体铋（colloidal bismuth）等。顽固病例可进行手术治疗，如胃底折叠术（胃仍完整者），Roux 式 Y 段手术（胃切除术后）等。

***药物性食管炎***常见于服药不当（卧床服药，或服药时饮水太少）的病人，特别是老人。还可见于已有某种病变如狭窄、憩室、动力性病变等患者。药片贴附在食管黏膜上，由于局部释出腐蚀性药物而发生坏死和溃疡。常见肇事药物如多西环素，四环素，维生素 C，氯化钾，非类固醇抗炎药，奎尼丁，阿仑磷酸盐（alendronate）及其他二碳磷酸盐化合物（bisphosphonates），铁剂等。典型症状是咽下疼痛，并常伴有咽下困难。溃疡形成可能发生出血、穿孔或狭窄。情况不明的病例应做上消化道内镜检查，以排除感染性食管炎。停服致病药物，并以硫糖铝悬液（1 g 口服每日 4 次共 1 ~ 2 周）或“鸡尾酒”疗法（等份黏滞利多卡因、抗酸剂和苯海拉明调制），可使症状得到控制。每日 1 次的 PPI 疗法，可防止反流所致病情加剧。为病人提供正确服药方法，也能防止再发。

***放射性食管炎***（radiation esophagitis）是胸部放疗剂量 >30 Gy（3000 r）时发生的。放疗剂量 >60 Gy 时可发生严重食管炎和溃疡，导致出血、穿孔或成瘘。同时以胞毒药物如多柔比星（doxorubicin，Adriamycin）化疗，可使放射性损伤更为加剧。典型症状如胸骨下痛，咽下疼痛，吞下困难等。吞钡和内镜检查能了解黏膜炎症、溃疡形成和管腔狭窄的范围与程度，内镜检查还有一个优点，即能做活检以排除感染性食管炎。流食、静脉输液及前述药物性食管炎疗法等，都有帮助。但狭窄可能须以探条扩张，甚至需做食管切除术而以结肠或空肠插入。

***嗜酸性粒细胞性食管炎***（eosinophilic esophagitis）罕见，可能是食物引起的局部变态反应，或为系统性特应性（atopic）病变的一部分。可有胸痛、烧心、咽下困难和食物嵌塞等症状。食管活检的典型改变是黏膜嗜酸性粒细胞大量出现（>20/高倍镜野）。应做皮试及 RAST 过敏试验，以确定和去除致病物。要素饮食（elemental diet），口服色甘酸（cromolyn）或糖皮质激素，亦可控制症状。

***腐蚀性食管炎***（caustic esophagitis）（第 106 章）

发生原因,儿童是由于意外误服,成人则为自杀所致。常见摄服物如排水清洁剂(氢氧化钠),漂白粉(次氯酸钠),去垢剂(三聚磷酸钠),圆盘电池(氢氧化钠)等。氢氧化钠(碱液)与口咽及食管接触,造成液化坏死,可能引起急性溃疡、穿孔,以后则是狭窄形成。如已由造影剂(泛影酸〈diatrizoate;Gastrografin〉,阴性时可用钡剂)排除穿孔,则以内镜检查和评估食管损伤可能大有助益。但内镜不宜通过严重损伤区,以防发生穿孔。发生游离穿孔和纵隔炎的病例,应做急诊食管胃切除术。如无以上并发症,可做支持疗法:静脉输液和预防性应用抗生素。以抽减方式应用类固醇虽甚常见,但疗效并未证实。可在直视下插一饲食管,提供营养,高度狭窄者,以后亦可循此扩张。

## 食管动力性病变

食管动力性病变(esophageal motor disease)可以胸痛或咽下困难出现,亦可二者兼具(第46章)。液体和固体食物咽下都感困难。胸痛可能类似心脏病(第46章),应先排除,再对食管动力性病变进行检查。

**口咽部咽下困难**是由于口咽和食管横纹肌部分的神经肌肉性病变,包括卒中,Parkinson 病,肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis),多发性硬化(multiple sclerosis),重症肌无力(myasthenia gavis),多肌炎(polymyositis),肌强直性营养不良(myotonic dystrophy)等。临床表现为食团由口腔向食管移动困难,吞咽时由鼻反流或因吸入而呛咳。口咽部咽下困难常随神经肌肉病的其他症候出现。检查方法首选改良吞钡及X线透视检查。以不同稠度钡剂,在头部和不同的身体位置时进行吞咽。营养支持可由饮食、吞咽手法、饲管或经皮内镜胃造口术取得,治疗主要应针对原发的神经肌肉病。

**食管性咽下困难**是食管平滑肌部分的病变造成的。但其咽下困难不伴有食团自口腔向食管移动的困难,无鼻反流及吞咽时呛咳。咽下困难的特征是对固体和流体的咽下都难,说明不能区分食团的大小。食管原发性动力性病变的病因是食管失弛缓症及食管弛缓性痉挛,而最常见的继发病因则是硬皮病(第281章)。胡桃夹食管、LES 高压和无效蠕动,最好看作测压异常,与症状有关,但不一定是发生症状的原因。诊断方法首选压力测定,因为它对蠕动和括约肌功能,既能定性也能提供定量方面的信息。

### 失弛缓症

失弛缓症(achalasia)是最常见的原发性食管动力障碍,每100 000人口中约有10例。病因不详,任何年龄都可发生,但一般都在30~60岁间。组织病理学特征是 Auerbach 丛(肠肌丛)中神经缺失,但迷走神经和吞咽中枢也有改变。神经元损伤的结果是 LES 压力增高,吞咽时 LES 弛缓不全,故称失弛缓症(英文 achalasia 意即不能弛缓),食管体蠕动完全

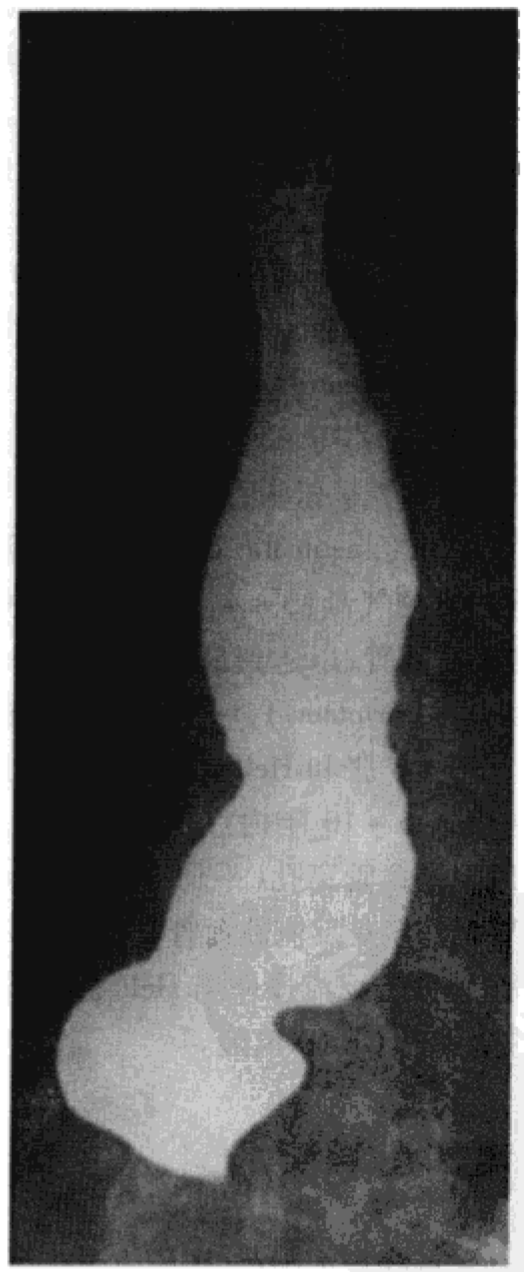


图136-5 特发性失弛缓症的食管造影。注意食管扩张和气液水平,远端变细使 LES 区出现"鸟嘴"畸形。(由 Feldman M,Friedman ES,Sleisenger MH〈eds〉. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease:Pathophysiology, Diagnosis, Management. 7th ed. Philadelphia:WB,Saunders,2002.)

(100%)缺失。LES不能弛缓,故在胃食管接合部发生梗阻,引起食管潴留。食管体扩张是由于管腔内压增高和还存在的非蠕动性弱收缩。症状都是慢性的。

主要症状是对液体和固体都感咽下困难。反胃常见,夜间咳嗽提示卧位呛人。约1/3病例有非典型胸痛和烧心,分别为食管内压增高和淤积性黏膜炎症所致。体重减轻差异很大,应想到食管和胃贲门癌的可能。克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)所致 Chagas 病流行于南美(第394章),可因引起巨食管症(megaesophagus)而有如失弛缓症。

胸片可见纵隔增宽、气液平面和胃泡缺如。咽钡可见食管扩张、气液平面、食管排空迟缓和LES处光滑的锥形"鸟嘴"畸形(图136-5)。确诊需做食管测压,特征为吞咽时LES弛缓不全,食管体蠕动完全缺失。但LES压力可能增高,也可能不增高。不过无论放射线还是测压所见,都不能有效排除癌症所致继发失弛缓症。因此治疗前应先做内镜检查。饭前先服1剂肌弛缓剂如硝苯地平(nifedipine)10 mg舌下含化,可能有助。更有效的治疗如内镜下向LES区注射肉毒毒素(botulinum toxin)(每象限20 u),充气扩张,Heller肌切开术等。肉毒毒素的优点是持续时间(3~6月)比充气扩张短,故病人有生之年需反复注射。●充气扩张(pneumatic dilation)是在清醒镇静下,将跨越LES的气囊(3~4 cm)充气,使肌组织破裂;可能需反复处置,以达到最高效益。手术治疗即Heller肌切开术(myotomy),一般是在腹腔镜下,直接切开LES。充气扩张和Heller肌切开术的成功率相似,约85%病人5~10年内症状缓解极佳。气囊扩张的主要风险是食管穿孔(平均约3%),Heller肌切开术的主要副作用是反流性食管炎(约25%)。现在很多外科医师把抗反流操作与Heller肌切开术结合起来,以减少术后GERD风险。

## 食管弥漫性痉挛

这种动力性病变不常见,临床以胸痛或咽下困难出现,亦可二者兼备。在非心源性胸痛病人中,这仍是最常追索的一种病因,尽管真正发现的不多。加之本病症候是间歇性的,因此常规检查时可能很难诊断。像食管失弛缓症一样,食管弥漫性痉挛也伴有肠肌丛神经变性,少数病例有发展为失弛缓症的报道。吞钡检查时,特发性食管弥漫性痉挛的自发性非推进性三级收缩突出,食管外观如"螺旋样"(图136-6)。但它不是特异性标志,因为无症状老年病人也能见到此征,故称**老年性食管**(presbyesophagus)。食管测压法诊断弥漫性食管痉挛的条件,也缺乏准确性。虽然反复多峰收缩很有特异性,但以测压法诊断弥漫性食管痉挛,仍应排除可能出现类似测压改变的病变如糖尿病(第242章),淀粉样变(第290章),硬皮病(第281章),特发性假梗阻和反流性食管炎等。

治疗仍以支持和经验性处理为主。包括说明此

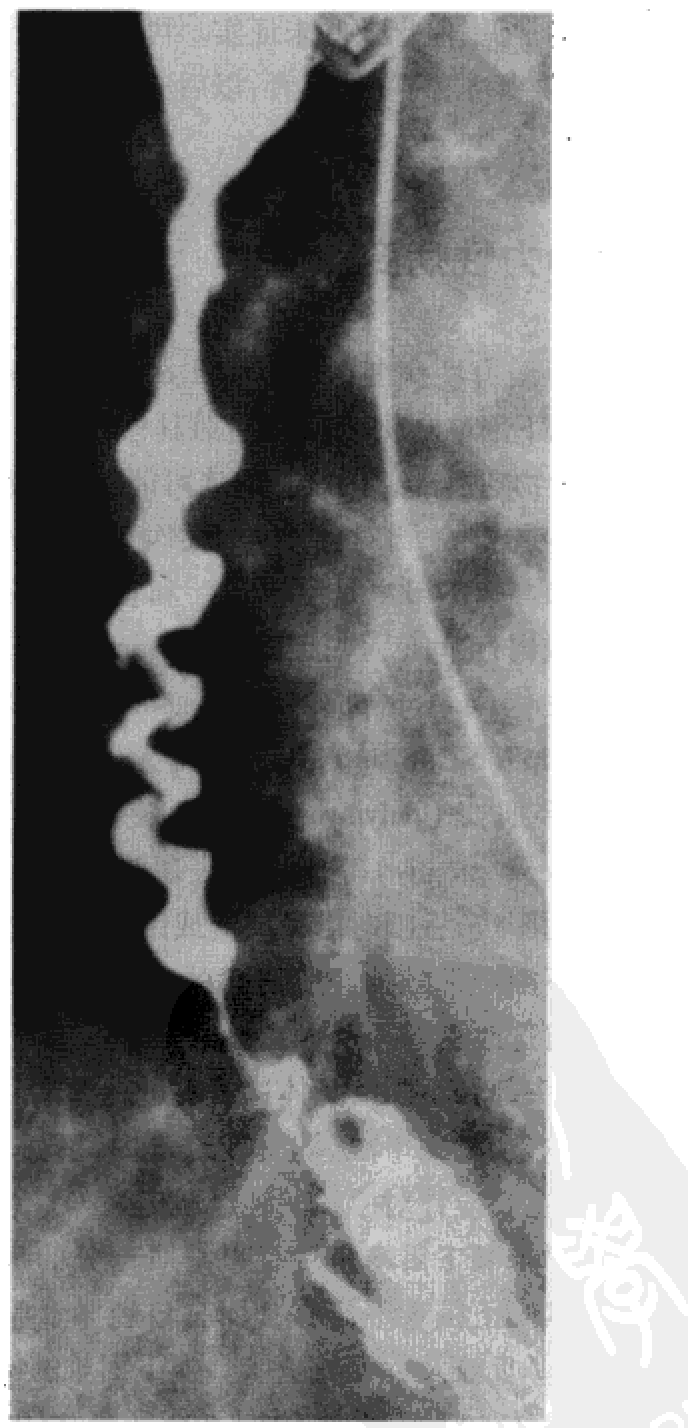


图136-6 弥漫性食管痉挛病人食管钡剂造影时显示的螺旋形改变。患者有咽下困难和胸痛症状,内镜检查正常。(由 Feldman M〈ed〉. Gastroenterology and Hepatology. The Comprehensive Visual Reference. New York:Churchill Livingstone,1997.)

病的良性性质，以安定情绪；试用平滑肌弛缓剂（如异山梨醇〈isosorbide〉10 mg，硝苯地平 10 mg，或双环维林〈dicyclomine；Bentyl〉20 mg，饭前服用）；亦可试用抗抑郁剂（如阿米替林〈amitriptyline〉25 ~ 75 mg 睡前，丙米嗪〈imipramine〉25 ~ 50 mg 睡前，曲唑酮〈trazodon〉50 mg 每日 3 次）。有些病例以放松运动、生物反馈和心理咨询辅助药物治疗，很有帮助。

### 硬皮病

食管是硬皮病（scleroderma；第 281 章）时最常受累的消化器官，出现典型测压改变：LES 压力减低，食管体平滑肌部可见微弱的非蠕动性收缩。UES 和由横纹肌配置的食管上部收缩则仍正常。硬皮病时食管受累，可有咽下困难、反流和烧心等症状。如咽下困难以固体为主，可能是消化性狭窄或 Barrett 食管处腺癌。硬皮病患者应按 GERD 中所述进行预防性处置。

### 胡桃夹食管

**胡桃夹食管**（nutcracker esophagus）是非心源性胸痛病人较常见的一种测压改变，特点是蠕动正常，而收缩波振幅极高（平均 > 180 mmHg）。但钙通道阻滞剂虽能减低收缩波振幅，对胸痛并无相应疗效，而对波幅无影响的药物（如曲唑酮），却可使胸痛缓解。有胸痛和胡桃夹食管征的病人，常有抑郁和焦虑症候。这些病变的治疗包括：(1) 阿米替林（25 ~ 75 mg 睡前），丙米嗪（25 ~ 50 mg 睡前），曲唑酮（50 mg 每日 3 次）；(2) 阿普唑仑（alprazolam）（0.25 ~ 0.5 mg 每日 3 次）及氯硝西泮（clonazepam）（0.5 ~ 1 mg 每日 2 次），可使胸痛缓解。

## 食管肿瘤

食管肿瘤有良性也有恶性。良性肿瘤罕见，如纤维血管性息肉（fibrovascular polyps），平滑肌瘤（leiomyomas），乳头瘤，脂肪瘤，神经纤维瘤，粒细胞瘤（granular cell tumors）等。良性肿瘤如甚大，也能因梗阻或牵拉作用而引起咽下困难和胸痛。美国目前食管恶性肿瘤的发病率是每年约 12 000 例，鳞状细胞癌和腺癌各约一半。罕见的原发性恶性损害还有平滑肌肉瘤（leiomyosarcoma），黑色素瘤（melanoma），淋巴瘤和浆细胞瘤（plasmacytoma）。食管转移瘤一般来自乳腺、肺或皮肤（黑色素瘤）。

### 鳞状细胞癌

美国鳞状细胞癌（squamous cell carcinoma）的发生率约 2.6/100 000，男子发病风险约为女子 3 ~ 4 倍，黑人约为白人的 4 ~ 5 倍。南非特兰斯凯（Transkei），中国林县和阳城，印度克什米尔和孟买，也是高发区。大量抽烟饮酒，乳头状瘤病毒感染，摄入碱液，失弛缓症，Plummer-Vinson 综合征，胼胝形成（tylosis），乳糜泻（celiac disease），放射接触等，都可使鳞癌发生风险增高。临床表现一般是对固体食物的迅速进行性咽下困难、食欲不振和体重减轻。鳞癌的次常见临床表现是血钙增高（假性甲状旁腺功能亢进），声嘶（喉返神经麻痹），气管食管瘤等。吞钡检查可见部分梗阻和侵蚀性食管大肿块，并由内镜活检证实为鳞状细胞癌。由于食管无浆膜层，故邻近淋巴结常被累及。血行播散一般波及肝、肺、肾、心和骨。内镜超声和 CT 扫描用于分期。鳞癌对放射敏感，化疗亦可使结局改善，无论以后是否手术。❶但晚期表现仍会出现，故 5 年存活率只有 20% ~ 30%。不能手术的梗阻性癌瘤，可做探条扩张，激光消融，加热探针或乙醇注射，内镜下放置支架等姑息处置。

### 腺癌

30 年前，鳞状细胞癌还是食管癌的主要类型，现在食管腺癌的发病率则在迅速攀升，特别是在白人男子中，二者的发病率已大致相等（每年约 6000 例）。与鳞癌不同，腺癌主要发生在食管远端（图 132-7），因为腺癌的主要危险因素是 GERD 的并发症：Barrett 食管。由于 Barrett 食管病人中，只有半数人有烧心症状，因此有一半 Barrett 食管病人未被诊断，未做内镜监护。淋巴蔓延常见。腺癌对放射不敏感，化学放射疗法和手术虽能使存活率提高，但 5 年存活率仍 < 10%。姑息疗法与不能手术的鳞癌相同。

## 结构性异常

### 咽食管憩室

食管憩室(esophageal diverticula)包括 Zenker 憩室,食管中段和膈上憩室,壁内假憩室病等。**Zenker 憩室**是紧靠环咽肌(UES)近端肌肉薄弱区(Killian 三角)的咽黏膜突出。原因是蠕动与 UES 开放的不协调。Zenker 氏憩室小时不引起症状,长大时则可引起咽下困难,未消化食物反流,口臭(halitosis),颈肿和颈痛,气管吸入等。诊断可做吞钡检查(图 136-7),治疗为环咽肌切开术(cricopharyngeal myotomy),必要时再做憩室切除术(diverticulectomy)。**食管中部和膈上憩室**罕见,发生原因不外推出和牵拉,前者如食管动力障碍时,后者如食管旁炎症及肿瘤性病变的作用。这类憩室大多较小,广口突出,不引起症状。但如甚大,亦可伴有咽下困难、反流、吸入或胸痛等症状。诊断需做吞钡或内镜检查,治疗为憩室切除术(diverticulectomy)。**食管壁内假憩室病**(esophageal intramural pseudodiverticulosis)是吞钡检查时发现的一种罕见改变,即在食管壁内出现的无数小瓶样突出,为食管黏膜下腺分泌管扩张所致,它是在黏膜发炎或食管梗阻的情况下发生的。假憩室本身不引起症状,但是在胸痛、咽下困难、烧心和咽下疼痛的情况下发生的,故能反映与其相关的基础病变。治疗亦应针对基础病变。

### 食管环和蹼

食管远端有二环,即**A 环**和**B 环**,吞钡检查时分别表示食管前庭的近缘和远缘。A 环是肥大肌宽带(4 ~ 5 mm),外覆鳞状上皮,不常见,一般无症状,如有咽下困难,可作探条扩张(bougienage)或内镜下注射肉毒毒素。B 环即**Schatzki 环**,为位于鳞柱接合部的薄膜(2 mm),由黏膜和黏膜下层构成,钡剂检查时,约 15% 有之,常无症状。Schatzki 环可能是先天性的,如该环使食管腔缩窄至 < 15 mm,一般就会对固体食物发生咽下困难。诊断需做吞钡检查(图 136-1B),常需咽一药用蜀葵(欧蜀葵)(marshmallow)或钡片协助。如有症状,治疗即以探条扩张食管破坏该环。**食管蹼**(esophageal web)是复层鳞状上皮质脆的薄膜,发生在食管上段和中段,与环不同,这些先天性异常很少环绕管腔,而是像栅板一样从前壁突出。食管蹼一般都无症状,而是在咽钡检查时意外发现的。上消化道内镜检查虽能发现食管蹼,但可能在不经意间,未注意到它的存在而破坏了。像食管环一样,食管蹼也能发生只对固体食物的咽下困难,如有症状,可作食管探条扩张治疗。伴有咽下困难和缺铁性贫血的颈蹼,是 Plummer-Vinson 或 Paterson-Kelly 综合征(第 162 章)的一部分。主要见于妇女,患者发生口炎性腹泻(sprue)和咽或食管鳞状细胞癌的风险增加。

### 疝

主要有两型:滑动性裂孔疝和食管旁疝。**食管裂**



**图 136-7** 食管钡剂造影显示 Zenker 憩室(箭头)。患者为一老人,症状为咽下困难,进食时气哽,屡发肺炎等。(由 Feldman M⟨ed⟩. Gastroenterology and Hepatology. The Comprehensive Visual Reference. New York: Churchill Livingstone, 1997.)

孔疝(hiatal hernias)是获得性异常,食管胃接合部突出到膈上,进入胸腔。上消化道钡剂检查时,约见于15%病例,一般都是意外发现的。估计是膈食管韧带与年龄相关的弹力缺失或右膈脚增宽而致成疝的。GERD时常有裂孔疝。有时也会由于疝出的胃黏膜缺血或机械性损伤而引起胃糜烂、缺铁性贫血和胃肠道出血。治疗一般为内科疗法(酸抑制剂,黏膜包被剂),但顽固病例亦须手术矫治。食管旁疝(paraesophageal hernias)系膈食管膜缺损所致,不常见。由于胃食管接合部仍固定,故胃疝入胸腔,胃食管接合部与幽门紧密相依。患者可无症状,但也可发生疼痛、咽下困难和出血。一般主张手术治疗,以免发生箝闭(incarceration)。

## 其他病变

### 异物

异物(foreign body)通常停留在食管解剖狭窄区(如UES,LES,主动脉或左主支气管)及病变区(如狭窄,环)。症状如颈痛,胸痛,咽下困难,咽下疼痛等。如被该物完全阻塞,就有发生吸入性肺炎的危险,解除延迟,则发生溃疡、穿孔和狭窄的风险增加。

如无穿孔的临床迹象,异物可由上消化道内镜诊断和取除。取除时必须对气道施加保护。全麻下由耳鼻喉科医师以硬质内镜取除下咽(喉咽)部及食管近端异物,不失为另一安全方法。嵌顿在食管远端的肉食,静脉注射高血糖素(glucagon)1 mg的平滑肌松弛疗法,可能有效,但木瓜蛋白酶消化剂(papain)则不宜提倡,因为食管壁可能也会同时受到伤害。

### 食管外伤

食管虽在骨性胸廓的保护下,亦可因胸部钝伤(如汽车事故)而撕裂或破裂,也可受到锐器(如刀)刺伤。但是大多数撕裂和穿孔都是医源性的,如食管胃的诊断或治疗性器械操作所致,或为呕吐、干呕和咳嗽时腔内压陡增造成的。腔内压增高而在紧靠食管胃接合部下方或在该部发生的黏膜撕裂,即**Mallory-Weiss撕裂**,如由此造成食管远端(常在左侧)完全破裂,则称**Boerhaave综合征**。黏膜撕裂的后果是消化道出血,出血可能自行停止,也可能持续不已而危及生命(第133章)。颈段破裂常为局限性,引起食管周围脓肿。胸内破裂伴有胸痛、发热、软组织气肿、胸水、气胸及纵隔炎。腹内段破裂可致腹膜炎和脓毒症。撕裂合并出血,首选上消化道内镜检查,既可用于诊断,必要时还可以注药(肾上腺素)及烧烙法控制出血(第132章~第133章)。如内镜治疗失败,可作急诊血管造影及栓塞或加压素(vasopressin)输注,剖腹探查撕裂,或以带Sengstaken-Blakemore或明尼苏达管的气囊填塞,可能收到起死回生的功效。诊断食管穿孔是由体检和胸片显示腔内气体,而由泛影酸盐(diatrizoate)咽下时渗漏证实。如泛影酸盐吞服阴性,可用钡剂。CT扫描亦有助益。早期(24小时内)发现食管破裂,应立即实施一期缝合、外引流和抗生素疗法。发现较迟的病例,如临床情况稳定,脓肿已在颈或纵隔包围,可由内科治疗,如鼻胃插管抽吸、抗生素、胃肠道外营养等。

### 发育畸形

食管的先天性畸形相对常见,每3000~4500名分娩活婴中约有1例。大多在儿童及青春早期作出诊断。但**右锁下动脉异位**(aberrant right subclavian artery)以后可因压迫食管而发生咽下困难。食管钡剂造影如发现靠近第4胸椎处有一钢笔样切迹,即可提示诊断。确诊可做CT、磁共振成像或内镜超声。治疗一般都是调整膳食,但顽固病例仍须手术,把该动脉重新吻合在升主动脉上。

A级论证文献

❶Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Long-term management of gastroesophageal reflux disease with omeprazole or open antireflux surgery: Results of a prospective, randomized clinical trial. The Nordic GORD Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2000, 12: 879 - 887.
奥美拉唑和开放性抗回流手术长期治疗胃食管反流病的临床前瞻性随机试验报告。胃底折叠术疗效与质子泵抑制剂相当。

❷Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: Follow-up of a randomized controlled trial. JAMA, 2001, 285: 2331 – 2338.
内科和外科治疗胃食管反流病长期转归的随机对照试验随访报道。本文作者证明:手术不能根治症状,也不能有效防止以后发生食管腺癌。

❸Vaezi MF, Richter JE, Wilcox CM, et al. Botulinum toxin versus pneumatic dilatation in the treatment of achalasia: A randomized trial. Gut, 1999, 44: 231 – 239.
肉毒毒素与气囊扩张治疗食管失弛缓症的随机比较试验。

❹Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long-term follow-up of a prospective randomized trial(RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA, 1999; 281: 1623 – 1627.
局部晚期食管癌化学放疗的前瞻性随机试验长期随访报道。由于鳞癌对放射敏感,故能改善病人结局。

## 推荐文献

Baden LR. Gastrointestinal infections in the immunocompromised host. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 639 – 670.
免疫功能减低宿主感染性食管炎的常见病原的诊断和治疗。

Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2003; 124: 47 – 56.
作者等的文献回顾和荟萃分析表明:长期服用阿司匹林和非类固醇抗炎药可使食管腺癌和鳞状细胞癌的发生风险减低。

Orlando L, Orlando RC. Reflux esophagitis: Evaluation of drug management strategies. Formulary 2002; 37: 140 – 146.
胃食管反流病现代药物治疗方法的评估。

Richter JE: Oesophageal motility disorders. Lancet, 2001, 358: 823 – 828.
有关食管动力障碍的全面评述。

Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer. Scientific review. JAMA, 2002, 287: 1972 – 1981.
作者等认为食管反流病患者都要常规进行内镜筛查的证据还不充分。

(王贤才 译;谭训铎,闫蓉 校)

# 第137章
# 胃炎和幽门螺杆菌

David Y. Graham
Robert M. Genta

**胃炎**(gastritis)的定义即任何病因所致胃黏膜炎症,而所谓**胃病**(gastropathy)则指化学损伤或血管病变引起的胃黏膜改变。虽然炎症机制也能引起胃病,但黏膜多形核或单核细胞浸润不是关键性组织病理特征。现在对胃炎的分类已把病原和形态学及局部解剖情况结合起来(表137-1)。

## 幽门螺杆菌性胃炎

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)为革兰阴性微嗜氧菌,它的很多特性使它在人胃中得有一席之地:即独特的生态小境(ecologic niche)(表137-2)。幽门螺杆菌引起的炎症一般都是浅表性的,主要位于胃小凹区(gastric pit region)和固有层上部,由单核细胞和多形核白细胞构成。这种混合性浸润,常称为**慢性活动性炎症**(chronic active inflammation)。窦部场会受累,而分泌胃酸的胃体和胃底,受累情况则较不一。幽门螺杆菌感染与胃炎及胃/十二指肠溃疡(第138章)、胃腺癌(第199章)和黏膜相关性淋巴组织(MALT)的胃B细胞淋巴瘤(第195章)等,都有病原学联系。感染者有生之年发生消化性溃疡的风险是1:6,终生发生胃癌的风险不一,美国是1%~3%,日本则在12%以上。

### 流行病学

幽门螺杆菌引起一种慢性严重感染。像梅毒和结核一样,潜伏期也很长,受感染者中,小部分有临床病变,虽然在感染率上男女相同,但临床病变以男性为主。人类是现知唯一宿主(reservoir)。传播是机遇性的,即任何可使该菌与胃接触的情况,都可能成为传播方式。最常见的传播方式就是家庭卫生失误,吃了污染的食物或水;水源性感染已被证实,但美国尚未发生。感染也可能是由于接触受感染者胃液造成的(**即口-胃途径**),包括鼻胃插管和内镜检查的污染。感染一般是在儿童时期获致的,成人亦可因家中孩子而受染。幽门螺杆菌的流行病学研究证明:在发展中国家和发达国家的贫困人口中,主要是人与人的传播方式,青年时期患病率高。但在发达国家,由于感染率已在减少,老人患病率高于青年群体,说明他们在青年时期获致感染的较多。感染率减低,可能由于卫生水平不断提高,使传播受到限制,以及抗生素广泛用于其他感染的治疗,使得部分已经存在的幽门螺杆菌感染也被同时治愈。在美国和其他发达国家,幽门螺杆菌感染流行率下降,与这些国家中消化性溃疡和非贲门胃腺癌发病率减低是平行的。

### 临床经过

#### 急性幽门螺杆菌性胃炎

急性幽门螺杆菌感染能引起弥漫性胃炎,患者常有上腹痛和恶心呕吐等症状。但因症状一般持续不过数日或1周,因此很少会想到这项诊断。临床可以根据尿素呼吸试验阳性或抗幽门螺杆菌IgG血清学阴性而组织学阳性,作出急性幽门螺杆菌胃炎的诊断。

#### 部位和发展:与消化性溃疡或胃癌的关系

幽门螺杆菌对胃的组织结构和功能造成进行性损害。对胃炎患者所做长期(数年至数十年)组织病理学随访证明:开始只限于窦部的胃炎(彩页2图137-1),常向近端发展,累及全胃(全胃炎,pangastritis)。幽

门螺杆菌性全胃炎是发生胃腺癌风险最高的表型(第199章)。发展快慢,世界各地不一,胃炎类型能预测临床转归。十二指肠溃疡与以窦部为主的胃炎相关(第138章),胃底黏膜受累甚微,发展速度也较慢。临床关系是十二指肠溃疡病人酸分泌量高于正常即分泌率高,发生胃癌的风险较低。胃溃疡患者的情况则与此不同,他们的胃窦发炎较重,浅表胃底腺

表 137-1

根据局部解剖、形态学表现和病原的慢性胃炎分类

| 胃炎类型 | 病原因素 | 胃炎另名 |
|---|---|---|
| 非萎缩性 | 幽门螺杆菌<br>其他因素? | 浅表性<br>弥漫性胃窦炎<br>慢性胃窦炎<br>间质性-滤泡性<br>分泌亢进性<br>B型 |
| 萎缩性 | | |
| 自身免疫性 | 自身免疫<br>幽门螺杆菌? | A型<br>弥漫性胃体性<br>恶性贫血相关性 |
| 多灶性萎缩性 | 幽门螺杆菌<br>环境因素 | B型,AB型<br>环境性<br>化生性<br>萎缩性全胃炎<br>进行性肠化性全胃炎 |
| 特殊类型 | | |
| 化学性 | 化学刺激<br>胆汁<br>NSAID<br>其他因素? | 反应性<br>反流性 |
| 放射 | 放射损伤<br>特发性?<br>自身免疫机制?<br>谷胶?<br>药物<br>幽门螺杆菌? | 天花样<br>乳糜泻相关性 |
| 非感染性肉芽肿性 | Crohn病<br>结节病<br>Wegener肉芽肿病<br>异物<br>特发性? | 孤立性肉芽肿性 |
| 嗜酸性粒细胞性 | 食物过敏<br>其他变应性? | 变应性 |
| 其他感染性胃炎 | 细菌(除幽门螺杆菌外)<br>病毒<br>真菌<br>寄生虫 | 蜂窝织炎性,梅毒性<br>巨细胞病毒性<br>异尖线虫病 |

NSAID=非类固醇抗炎药。

表 137-2

幽门螺杆菌独特生态小境特征

移生
可动性
尿素酶
贴附于表面上皮细胞
毒力(非侵袭性,由于细菌因子的释出)
上皮细胞溶解及细胞毒素对紧密连接的破坏
诱导炎症性免疫反应,趋化因子,脂多糖,免疫调制剂,抗原性刺激,上皮细胞因子
持续性
难以接触性
免疫逃逸

发炎的较多,胃酸分泌低于正常。幽门螺杆菌胃炎部位和进展的个体异常,也许与感染菌株、宿主和外界因素的相互作用有关。

全胃炎最终导致胃腺(泌酸腺)(oxyntic glands)破坏,代之以纤维化、假幽门化生(胃底腺壁细胞和主细胞被黏液腺取代,与正常胃窦无异)和肠样化生(含黏蛋白的杯状细胞和吸收细胞,原始绒毛亦偶见)。由化生还能发展为上皮发育异常性改变,也是向胃癌发展的部分表现(第199章)。全胃炎和萎缩性胃炎常伴有胃酸最大分泌量的减低。

## 诊断

幽门螺杆菌能以"非介人"性方法检出,即酶联免疫吸附法检查IgG或IgA抗体的血清学方法,$^{13}C$-尿素或$^{14}C$-尿素呼吸试验和大便抗原测试(第138章)。需做内镜和活检的方法有组织学检查(彩页2图137-2),胃窦活检取样尿素酶检查或做培养(不是都能常规做到)。最佳检测方法,需视情况、熟练程度和现有条件酌定。所有这些测试方法,敏感性和特异性均佳,但假阴性和假阳性情况也有发生。与细菌数量有关的试验(测试呼吸或以胃活检样本检查尿素酶活力、组织学表现和培养),在细菌受抗生素、质子泵抑制剂或铋剂抑制时,尤易发生假阴性。可能要先将治疗停止数周,才能由这些试验取得阳性结果。

## 治疗

幽门螺杆菌感染一般都是隐匿的。但在有消化

不良症状病人中,幽门螺杆菌胃炎的发现率比年龄相当的对照组高。虽然如此,非溃疡性消化不良病人中,能由感染治愈而使症状消失的,只约10%。不过由于幽门螺杆菌的抗生素治疗费用不高,比作其他诊断性检查和长期持续抗酸治疗可能更为安全,因此根治幽门螺杆菌感染对症状持续存在的病人来说,不失为一合理选项。不仅如此,治愈感染也使以后发生消化性溃疡和胃癌的风险减低,患者也不致作为带菌者而来传播感染。因此对新发或曾有未被诊断的消化不良但无警示症候的病例,检查和治疗幽门螺杆菌是应该的(第135第,第138章,第139章)。

## 萎缩性胃炎

### 幽门螺杆菌所致萎缩性全胃炎

幽门螺杆菌相关性全胃炎过程中,泌酸腺和胃窦腺的进行性破坏,最终可致萎缩。由此引起的功能性改变,首先表现为胃酸过少(hypochlorhydria),有些病例则是胃酸缺失(achlorhydria)。胃内环境的这种改变,破坏了幽门螺杆菌独特的生态小境,其他细菌大肆增生,最终可使幽门螺杆菌从已发生萎缩、化生和胃酸过少的胃中消失。该菌消失不出数月,针对此菌的IgG和IgA抗体即开始减少,但试验阴转可能要经历多年。幽门螺杆菌性全胃炎病人,一般皆无自身免疫标志,只有少数人(确数不详)继发维生素$B_{12}$缺乏。其他因素的作用以及与自身免疫胃炎和恶性贫血的重合问题,亦待澄清。

### 恶性贫血

恶性贫血(pernicious anemia;第175章)是自身免疫性胃炎的晚期并发症之一,自身免疫性胃炎的特征是泌酸黏膜的严重慢性炎症,致使壁细胞不断丧失,胃腺破坏,发生萎缩(腺体成分减少或缺失,黏膜变薄)和广泛性肠样和假幽门样化生。腺体萎缩时,炎症浸润可能很少。不过即使胃底腺萎缩已使胃酸缺失,可能也还有一些壁细胞和主细胞巢斑片性残留。纯粹自身免疫性胃炎(即现在和过去都未伴有过幽门螺杆菌感染)时,胃窦仍正常,由于失去胃酸对胃泌素(gastrin)释出的反馈性抑制,很多病人出现明显的高胃泌素血症(hypergastrinemia)。

约90%恶性贫血病人有针对壁细胞的抗体。抗体与内因子反应,封闭维生素$B_{12}$结合位点,使维生素$B_{12}$血清水平和体内储备匮乏,并有巨幼红细胞性贫血(megaloblastic anemia)出现(第175章)。恶性贫血还可伴有其他免疫性病变,如Hashimoto甲状腺炎,甲状腺功能亢进,胰岛素依赖性糖尿病,白斑病(vitiligo)等。遗传因素对恶性贫血也有重要作用,病人家属中,萎缩性胃炎、胃酸缺失、维生素$B_{12}$吸收不良以及壁细胞与内因子抗体等发生都增多。

### 临床表现

恶性贫血病人可能有维生素$B_{12}$缺乏引起的症状。内镜宏观所见无特异性,诊断需做胃窦和胃体黏膜活检。胃蛋白酶原Ⅰ(见于胃底主细胞)与胃蛋白酶原Ⅱ(见于主细胞和表面上皮细胞)之比,随着腺体萎缩而相应减低。

萎缩性胃炎时肠嗜铬样细胞(enterochromaffin-like cells)增生,是由于胃泌素水平增高对它们的滋养作用。胃底腺黏膜中这些内分泌细胞含有组胺,可由典型颗粒和银染特性识别。萎缩性胃炎时,肠嗜铬样细胞能形成类癌肿瘤(carcinoid tumors)。肠嗜铬样细胞增生,虽亦见于Zollinger-Ellison综合征(胃泌素瘤,gastrinoma)(第140章),但类癌则主要见于Ⅰ型多发性内分泌腺瘤(MEN-1)患者。但肠嗜铬样细胞不含5-羟色胺(serotonin),因此这些肿瘤不会发生典型类癌综合征,后者只见于由含5-羟色胺的肠嗜铬细胞构成的肿瘤(第245章)。肠嗜铬样类癌伴随的高胃泌素血症一般是无痛性的,多灶性肿瘤通常都可在内镜下切除。多次复发者可能需做胃窦切除。与此相反,不伴有高胃泌素血症的胃类癌,都是单个的侵袭性肿瘤。

### 治疗

恶性贫血除补偿维生素$B_{12}$外,无特异疗法。但应对患者家属检查胃炎和维生素$B_{12}$缺乏。恶性贫血病人中胃腺癌(第199章)可能发生较多,但检查风

险增高情况，结果不一，自不增高至增高3倍的病例分析都有记载。诊断初定时，一般应建议内镜活检，取得足够胃窦和胃底腺组织，以检测肠样化生（intestinal metaplasia）和上皮发育不良程度，这些特征的预测价值究竟如何，虽仍未肯定，但在目前还是预测癌症风险的最佳指标。利用这种方法，只有上皮发育不良的病例需做严密随访或手术干预。此外别无其他筛查方法可被确认。

## 糜烂出血性胃病

### 化学性（或反应性）胃病

胃内有胆汁存在（十二指肠胃反流）与胃黏膜损害的关系，是 Beaumont 1859 年首先提出的，以后又有几项临床观察提及，于是就有预防或减少胆汁由十二指肠向胃反流的外科疗法提出。原来所说**胆汁反流**，已代之以**化学性胃炎**（chemical gastritis），包括非类固醇抗炎药（NSAID）诱导的胃黏膜改变。也有用**反应性胃炎**（reactire gastritis）和**化学性胃病**（chemical gastropathy）的。以下3类病人是可能从内镜和组织学检查发现化学性胃病改变的：（1）胃部分切除术后有碱性反流的病人；（2）作为认识还很有限的动力障碍综合征（dysmotility syndrome）表现之一而有十二指肠胃胆汁反流病人；（3）服用 NSAID 病人。

胃切除术后碱反流的典型症候是上腹中部烧灼感，抗酸剂无效，进食更为加剧。还可出现胆汁性呕吐、贫血和体重减轻。内镜检查证实胆汁反流和典型组织病理学改变，更能支持诊断，约半数病例可由手术矫治成功（如做 40～50 cm Roux Y 形胃空肠吻合术）。

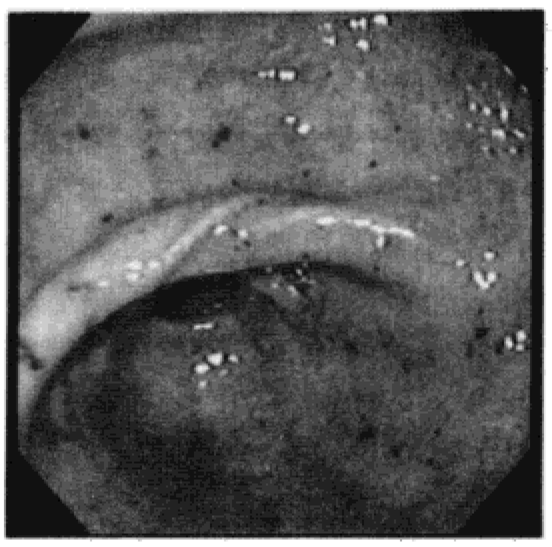


**图 137-3** 非类固醇抗炎药（NSAID）所致胃病。注意淤点性出血。

由胃十二指肠动力障碍或胆囊切除术后所致十二指肠胃胆汁反流的情况，在胃尚完整的病人中一般认为是很少的。但在消化不良的鉴别诊断中，偶尔也要考虑到这种矛盾情形。这些病人中内镜或组织学检查有化学性胃病改变的频度，现仍未详。十二指肠胃反流（碱性胰十二指肠分泌物和酸、胆盐与溶血卵磷脂〈lysolecithin〉反流）破坏黏液障壁，使得化学物直接伤及胃表上皮。失去黏液屏障，氢离子就能回扩散，促使表面上皮细胞加速脱落，也使组胺介导的水肿和充血反应加剧。持续性上皮损害还能促使其他促炎因子如血小板生长因子的释出，后者作用甚多，如先后刺激平滑肌细胞和成纤维细胞的增生等。

亿万人每天都在服用 NSAID，无限期持续服药，很多人甚至是终身服用，以控制由骨关节炎、类风湿性关节炎及其他慢性病所致疼痛。长期服用 NSAID 者中，约 10%～45% 有能由组织学检查证实的反应性胃病（reactive gastropathy），但黏膜改变的出现和消化不良症状的关系尚未肯定。

接触 NSAID 后的上皮损伤（图 137-3），似乎是由前列腺素合成减少引起的。前列腺素是胃黏膜细胞的重要保护物，因为它能维护黏膜血流，增加黏蛋白和碳酸氢离子分泌，提高上皮细胞对胞毒性损伤的抵御作用。NSAID 引起的损伤，可由同时应用前列腺素同类物如米索前列醇（misoprostol）和抑制胃酸分泌而得到部分防止。胃黏膜对新的选择性环氧合酶Ⅱ型抑制剂的耐受性较好。

反应性胃病的组织病理学改变包括上皮再生、小凹增生、固有层水肿、平滑肌细胞扩张进入黏膜上1/3部分（此处正常应无平滑肌细胞出现）等。但幽门螺杆菌感染也能引起以上某些改变，这些改变传统观念被认为是化学性胃病的特征。病理学家可能疑及此症而把这种想法与临床医师沟通，但只有具备临床支持资料且无幽门螺杆菌感染存在时，才能确诊。

### 应激性黏膜损害及溃疡

见第138章。

### 酒精性胃病

酗酒者有时可以见到典型上皮下(黏膜内)出血,内镜可见“塑料单下的血液”。称为出血性胃炎,因为损害就是表层上皮下、组织间隙中的出血和水肿,但并不伴有炎症。临床出血一般不会发生。如发现出血,应注意追查相关损害,如门脉高压,消化性溃疡,Mallory-Weiss 撕裂等。

## 特殊类型的胃炎

### 蜂窝织炎性胃炎

蜂窝织炎性胃炎(phlegmonous gastritis)是累及胃黏膜下层和胃壁的罕见化脓性病变,涉及病原如α-溶血性链球菌,葡萄球菌,大肠杆菌,变形杆菌等。病程常为暴发性,药物治疗常难收效,一般皆需手术。

### 其他感染

I 型单纯疱疹病毒被认为是正常宿主溃疡病的可能病因(第138章)。生鱼中的蛔虫样异尖线虫(*Anisakis*;第404章),能钻入胃黏膜,引起疼痛和消化不良。粪类圆线虫(*Strongyloides stercoralis*)播散性感染时,偶亦累及胃。

免疫功能障碍宿主还能发生不同类型的感染性胃炎。由干酪性肉芽肿和培养阳性诊断的胃结核(第341章),见于获得性免疫缺陷综合征时。二期梅毒(第349章)也能侵害胃,造成胃壁肥厚和糜烂。巨细胞病毒也能累及胃。但念珠菌能否引起胃溃疡,尚有争议。胃溃疡边缘可能出现菌丝体(mycelia),但溃疡愈合似不受影响,而抗真菌治疗也不能使愈合加快,提示这是移生(colonization)现象而非感染性病原。

### 慢性糜烂性(弥漫性天花样)胃炎

慢性侵蚀性血管炎时,小结顶部出现多处胃糜烂,一般胃体和胃底受累比胃窦为多。根据损害的多发性和慢性,即可将此症与偶尔见到的无症状孤立性胃窦糜烂区别开来。多数病例出现这种损害都与幽门螺杆菌及服用 NSAID 有关。症状无特异性,如腹痛,恶心呕吐,食欲不振,体重减轻等,有时亦有出血。

### 淋巴细胞性胃炎

淋巴细胞性胃炎(lymphocytic gastritis)的特征是胃表面和小凹有大量成熟的淋巴细胞浸润。内镜检查正常的胃和乳糜泻病人,也能发现淋巴细胞性胃炎。慢性糜烂性(天花样)胃炎(chronic erosive 〈varioliform〉 gastritis)与幽门螺杆菌感染有关,大量胃褶襞增厚,上覆结节中心糜烂或有溃疡形成。淋巴细胞性胃炎相对罕见,约见于1%~4%从事内镜和活检病人。年届五旬时做此诊断最为常见,男女受累殆约相等。类天花型淋巴细胞性胃炎病人常有症状,如迅速消瘦,食欲不振等,上腹痛不常见。约20%患者证实有失蛋白性胃肠病,表现如低蛋白血症,低白蛋白血症,末梢浮肿等。淋巴细胞性胃炎是慢性病,但也可能自行消失。伴有谷胶性肠病(gluten enteropathy)时,临床症候及病程即与乳糜泻同(第141章)。

内镜取样活检,如每100个上皮细胞中,上皮内淋巴细胞数在25个以上,一般即可诊断淋巴细胞性胃炎。如有幽门螺杆菌感染,则以免疫组化法(immunohistochemistry)检出 $CD8^+$ T 细胞,可能很有帮助,纯粹淋巴细胞性胃炎时,上皮内淋巴细胞大多是 $CD8^+$,而幽门螺杆菌胃炎的特征则是异源性浸润。

同时伴有幽门螺杆菌感染者,应予清除,以利炎症的消散。有谷胶肠病的病人,则可受惠于此症的常规膳食限制(第141章)。但对“纯粹”淋巴细胞性胃炎和严重黏膜损害,目前尚无可靠疗法。

### 嗜酸性粒细胞性胃炎

嗜酸性粒细胞(eosinophils)能浸润胃肠黏膜和肌层,特别是胃窦部。胃襞常增厚、变硬;胃窦可能发生动力性改变而致胃潴留。患者可以嗜酸性粒细胞增多、恶心呕吐或疼痛出现。偶因浆膜受累而有腹水发生。须排查的疾病有婴儿乳敏感性肠病,结缔组织病,寄生虫感染等。糖皮质激素治疗可能有益,机械性出口梗阻者,可能需做手术治疗。

### 肉芽肿性胃炎

结节病、Crohn 病和感染等全身性病变时，胃黏膜内可能发生肉芽肿(granulomas)。Crohn 病(第 142 章)可能累及十二指肠、幽门、胃窦和胃体(按发生顺序)，小肠和结肠亦常伴有该病。黏膜肉芽肿可以嗜酸性粒细胞性肉芽肿出现，或为孤立性特发性肉芽肿性胃炎，也可能是意外发现的。放射线检查胃受累部分可能变硬、变窄或胃襞增厚，故应与癌症鉴别。胃窦是最常受累部位，胃壁各层都可发生肉芽肿。溃疡性损害可能穿孔。患者常因很难与癌鉴别而手术。诊断时重要的是注意排查可能治愈的疾病(如结核，组织胞浆菌病，梅毒)和可治病变(如结节病，Crohn 病)。在排除癌症和相关病变后，即可对病人进行观察，不做特异性治疗，因为已有自行消失的报道。

## MÉNÉTRIER 病

Ménétrier 病的界定特征有 4 点:(1)胃底和胃体巨大褶襞;(2)胃酸分泌能力减低;(3)失蛋白性胃病继发低白蛋白血症;(4)胃小凹区增生的组织学征象和黏膜厚度明显增加而腺体萎缩及囊状扩张。胃褶襞弯曲有如脑皮质。胃酸一般减少，但也有分泌亢进的变异型报道，可能是另一无关病变。症状不一，可能包括腹痛、恶心呕吐、体重减轻、水肿等。此病男多于女，一般在 50 岁后发生，但也有儿童时期发病的。诊断一般须由活检证实，但变异型只能就特发性肥大性胃病作出特异性较差的诊断。不包含所有典型特征的变异型病例，比经典型病例更为常见。鉴别诊断包括胃泌素瘤综合征，浸润性癌，淋巴瘤，淀粉样变性等。胃褶增大和肥大性胃炎改变，也可能与幽门螺杆菌感染有关，特别是在儿童中;如有，应治疗感染。但如无幽门螺杆菌，则任何伴随的溃疡和糜烂，以常规抗溃疡治疗，一般都能收效。癌症风险未发现增高。

## 胃缺血

胃缺血性损伤很少发现，但血管炎和动脉硬化性栓塞时有糜烂性改变的报道。慢性胃溃疡是否带有缺血性成分，尚在探讨中。

## 出血性胃炎和血管性胃病

出血性胃炎和血管性胃病是一组异源性病变。急性出血性胃炎的特征是黏膜弥漫性充血以及出血性糜烂与溃疡，原因为侵袭性因素与保持黏膜完整性的保护性因素在突发应激情况下失去平衡造成的。血管性胃病是指内镜检查时胃黏膜血管改变清晰可见，而炎症甚微或无。最重要的血管性胃病是西瓜胃综合征(watermelon stomach syndrome)和门脉高压性胃病(portal hypertensive gastropathy)。

### 急性出血性胃炎

急性出血性胃炎(acute hemorrhagic gastritis)作为疾病分类学上的病变之一为人所知，至少已历百年，当时 Curling 就已证明严重烧伤和十二指肠溃疡的关系，即 Curling 溃疡(第 138 章)。大量服用阿司匹林或其他 NSAID，可能造成急性黏膜损伤，自水肿、充血至多发性糜烂和溃疡形成不等。急性出血性胃炎的特征是黏膜充血、水肿，并有糜烂和不同程度的活动性出血。但能帮助内镜确定诱发因素的，主要是临床病史(如休克，烧伤，服用大量阿司匹林)，而不是性质有重合的损害本身。应激性出血性胃炎的发生机制现仍未详，但腔内胃酸作用似不可少。

### 血管性胃病

**西瓜胃**(watemelon stomach)即**胃窦血管扩张**(gastric antral vascular ectasia)是病因未明的罕见病，常与胃萎缩及自身免疫和结缔组织病有关。70% 以上病例是 65 岁以上妇女。就诊时有隐性出血的几达 90%，黑便和呕血约见于 60% 病例。多数患者都因慢性失血而发生缺铁性贫血。西瓜胃有典型组织病理学改变，窦部尤甚。固有层一般都不发炎，但因平滑肌增生和一定程度纤维化而显示扩张，黏膜毛细血管也明显扩张，毛细血管数量虽未增多，但横断面积则显著增加。多数病例的扩张毛细血管内，都有纤维蛋白性血栓存在。这些血栓在排除其他病因性黏膜充血上，意义特别重要，虽然不是标志性特异现象，但

也能高度提示胃窦血管扩张。治疗为经验性,出血有限的病例,补铁即可。但严重病例可能需做治疗性内镜检查,以封闭扩张的血管,或作胃窦切除术。

门脉高压性胃病为主要见于胃近端的黏膜血管扩张,门脉高压病例中,发生率甚高。门脉高压性胃病,内镜检查无特异性,与门脉高压程度相关性也不高。内镜所见描述不一,如蛇皮样,猩红热皮疹样,樱红色斑,嵌合性等。嵌合型改变已在一次会议中被公认为提示轻度门脉高压性胃病的最可靠指征,出血风险甚低。红色征提示压力增高更重,出血风险也更大。门脉压力增高最剧的病例,一般都有弥漫性损害和胃出血。β受体阻滞剂可使出血风险减低。

## 推荐阅读

El Zimaity HM, Ota H, Graham DY, et al. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma. Cancer, 2002, 94:1428－1436.

作者等研究肠型胃癌的胃萎缩类型时发现:如以肠型化生为萎缩标志,则对癌前性萎缩的范围和轻重评估将大为不足。

Genta RM. A year in the life of the gastric mucosa. Gastroenterology, 2000, 119:252－254.

讨论能否由临床对照试验确定清除群体中幽门螺杆菌感染,以减少胃癌的发生率。

Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med, 2001, 345:784－789.

日本的大规模研究证明:感染幽门螺杆菌者可能发生胃癌,而未感染者则不会发生。

(王贤才,庄坤 译;谭训铎,闫蓉 校)

第 138 章

# 消化性溃疡病

David Y. Graham

## 流行病学

消化性溃疡病(peptic ulcer disease)的最常见病因是感染幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)和服用非类固醇抗炎药(NSAID;表 138-1)。临床上消化性溃疡的自然病史就是加剧和缓解的历程,每年复发率为60% ~90%。清除病原因素或有效根治该病,则能防止再发。

## 发病率、患病率和相对风险

1900 年以前,胃溃疡比十二指肠溃疡常见。20世纪初十二指肠溃疡发病率开始增加,50 年代时到达高峰,以后不断减少。随着溃疡位置的改变,作为幽门螺杆菌相关性消化性溃疡基础病变的胃炎类型也在发生改变。胃溃疡伴随的是全胃炎,酸分泌功能一般低于正常。胃溃疡位置一般都在胃小弯,进行性萎缩性胃炎边缘或其附近(假幽门化生)。十二指肠溃疡伴随的是胃窦为主的胃炎,分泌酸的胃体未受影响,因此胃酸分泌常在正常高值或明显增高。胃炎类型改变可能是反映饮食的改变,特别是新的食物保存法的推出,食盐应用的减少,水果和新鲜蔬菜全年都有,而不是过去那种季节性供应。1950 年以后,十二指肠溃疡患病率继续减低,似与卫生条件和生活标准提高、幽门螺杆菌感染率减低有关。虽然如此,溃疡病仍很常见,这是因为幽门螺杆菌相关溃疡的减少,已被服用 NSAID 及其相关溃疡的明显增多而抵消了。不过随着传统 NSAID 选择性环氧合酶-2(COX-2)抑制剂的取代(见后文),NSAID 相关溃疡也会减少。

感染幽门螺杆菌者中,每 6 人约有 1 人有发生消化性溃疡的风险,男子发病风险高于女子。直到不久以前,美国的"时点患病率"(point prevalence)(患溃疡病的人口百分数)约为 1% ~2%,但现在已在下降。十二指肠溃疡起病的最常见年龄是 25 ~55 岁,而胃溃疡则以 40 ~70 岁时居多。

每天服用 NSAID,可使溃疡病风险明显增加(相

**表 138-1**

**消化性溃疡的病因和联系**

**消化性溃疡的常见类型**
幽门螺杆菌相关性
NSAID 相关性
应激性溃疡

**罕见类型的消化性溃疡**
胃酸分泌亢进
  胃泌素瘤:遗传性——多发性内分泌腺瘤 I 型,散发性
肥大细胞/嗜碱性粒细胞增多
  肥大细胞病:遗传性和散发性
  嗜碱性粒细胞白血病
胃窦 G 细胞功能亢进/增生

**其他感染**
病毒感染:单纯疱疹病毒 I 型,巨细胞病毒
其他感染?

**其他病因**
十二指肠梗阻/破坏(先天性条带,环状胰腺)
血管供血不足:吸食可卡因所致穿孔
放射性
化疗性(肝动脉灌注)
罕见的遗传亚型(?)
Neuhauser 震颤-眼震-溃疡综合征(?)

NSAID = 非类固醇抗炎药。

仿 Soll AH. Gastric duodenal, and stress ulcer. In Sleisinger M, Fordtran J (eds). Gastrointestinal disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993, p580.

对风险10～20倍),这与该药抑制前列腺合成的系统效应有关。而应用选择性COX-2抑制剂(第32章),则可使溃疡病风险大为减少。有一种新型NSAID正在试用,NSAID是与一氧化氮结合的,从理论上说,也能有效缓解关节炎痛,而胃肠不良反应则很少。推出有效而更安全的NSAID,肯定会减少这方面的问题,而阿司匹林即使是很小剂量,每年发生消化性溃疡出血的风险也在1%～2%。因此除非有另一安全有效的抗血小板药物,疗效相似,可以代替,否则阿司匹林引起的溃疡和溃疡并发症的问题仍将存在。

消化性溃疡(胃和十二指肠溃疡)病的直接费用(即就医、住院和药费)估计在100亿美元以上,间接费用(主要是缺勤所致费用)亦与此相当。每年由溃疡病所致死亡数甚低(<15 000),死于溃疡并发症(主要是出血)。

## 遗传因素

遗传因素在溃疡发生中似有一定作用,可能是由于胃酸分泌和对幽门螺杆菌感染易感性(susceptibility)的个体差异。单卵双生一方发生溃疡,另一方发生溃疡的机遇约50%。溃疡病人一级血亲发生溃疡病机遇比常人约高3倍,则是由于遗传易感性、环境和幽门螺杆菌来源的共同性,或这些因素的联合影响。与十二指肠溃疡有关的罕见遗传综合征有多发性内分泌腺瘤Ⅰ型(第242章),分泌胃泌素的胰腺肿瘤并有另一内分泌腺瘤(如甲状旁腺功能亢进;第140章,第260章),系统性肥大细胞病(循环中组胺水平增高;第272章)等。

## 病理生理

消化性溃疡是黏膜缺损,从食管、胃或十二指肠的黏膜肌层深达固有肌层。慢性消化性溃疡主要是正常创面的滞留不愈合。

### 幽门螺杆菌所致溃疡

消化性溃疡发生的病理生理细节,现仍未详。胃酸分泌的突出作用,已为百余年的研究所证实。十二指肠溃疡病人中,约1/3胃酸最大分泌量增高,其余也在正常高范围。胃酸最高分泌量<12 mEq/h的人,实际上不会有十二指肠溃疡存在。

#### 十二指肠溃疡

有关幽门螺杆菌十二指肠溃疡的共识,是根据这一事实提出的,即胆酸能抑制幽门螺杆菌的生长,幽门螺杆菌在十二指肠球部应该是不能很好生长的;但在十二指肠溃疡时则并非如此。十二指肠酸负荷高,是十二指肠溃疡病的生理特征之一。甘氨酸与胆酸结合是酸促成的,十二指肠酸负荷高,可能使十二指肠中胆酸浓度减低,故幽门螺杆菌得以生长。幽门螺杆菌相关炎症使胃酸分泌调节失常,包括反馈抑制失灵,故饭后胃酸分泌长时不辍。吸烟和应激,也能使胃酸分泌和十二指肠酸负荷增加。吸烟还有间接增加十二指肠酸负荷的作用,因为它能抑制十二指肠黏膜和胰腺产生碳酸氢盐,使得十二指肠球部中和酸(来自胃排空)的能力也被削弱。正常十二指肠球部也含有异位胃黏膜(heterotopic gastric mucosa),故可成为幽门螺杆菌立足之处,并可在该处分泌胃酸。十二指肠损伤的愈合,促使胃化生的出现,幽门螺杆菌亦可移生此处。移生所致炎症反应,则可对损害构成恶性循环:胃化生,可供移生的部位增多,而所有这些也使损害更甚,最终产生大片肠样化生区,溃破即可构成消化性溃疡。感染及其所致炎症的持续存在,可使创口愈合迟缓,形成慢性溃疡。而十二指肠球部炎症的存在,也使十二指肠黏膜回应酸产生碳酸氢盐的能力更为减低,故对十二指肠酸负荷也有间接增高作用。幽门螺杆菌感染治愈,即可使黏膜炎症消失,酸分泌失调不复存在,十二指肠球部分泌碳酸氢盐的能力也能恢复。治疗十二指肠溃疡病人的感染,虽能使饭后酸分泌时间减少,但对胃的最大产酸能力影响甚微,这与十二指肠溃疡病人胃体很少发炎的现实是符合的。十二指肠酸负荷的重要性,符合以下观点,即胃酸分泌量超愈正常,是十二指肠溃疡病的危险因素。

#### 胃溃疡

胃溃疡的发生机制仍未明了,所有胃溃疡病人,都应周密检查以排除胃癌(第199章)。胃溃疡好发

于窦型和胃体上皮接合部(即接合上皮)和胃小弯处。哪些人有发生胃溃疡风险,何以如此,有关理论和研究都不多见。与十二指肠溃疡相似,溃疡的存在使得正常愈合过程不能进行。如在靠近溃疡处揭去一条黏膜,所遗缺损很快愈合,而溃疡则愈合甚慢,并可复发。抗分泌治疗能加速溃疡的愈合。胃和十二指肠溃疡时,治疗幽门螺杆菌感染可使溃疡复发率明显减低,并使慢性溃疡得到有效治疗。

## 非类固醇抗炎药所致溃疡

其他常见溃疡类型,与应用非类固醇抗炎药(NSAID)有关。长期服用 NSAID 者中,溃疡的时点患病率在15%以上,服用 NSAID 1 年期间,发生胃肠并发症的病人约1% ~4%。由于所有服用 NSAID 的人,都面临同样的损害,因此有一个很难回答的有趣问题:为什么只有少数人发生有临床意义的溃疡病?

### 抑制前列腺素的产生

传统 NSAID 和阿司匹林抑制 COX-1,此酶促使前列腺素前体内过氧化物(endoperoxide)由花生四烯酸生成,后者是由细胞膜磷脂衍生来的(第 32 章)。动物模型中,前列腺素抗体也能引起溃疡,但灭活前列腺素类似物则无此作用,内源性前列腺素是黏膜防御重要因素的观念,也此得到进一步证明。

### 幽门螺杆菌与非类固醇抗炎药溃疡

NSAID 可使未感染幽门螺杆菌者发生有临床意义的溃疡,但幽门螺杆菌和胃炎,都不是 NSAID 引起溃疡的先决条件。但是服用 NSAID 与幽门螺杆菌之间,又似乎存在某种相互作用,因为研究证明:治疗幽门螺杆菌感染可使以后 NSAID 治疗期间发生溃疡和溃疡并发症的危险减低。有鉴于此,因此现在有人建议:拟长期服用 NSAID 或阿司匹林者应先做幽门螺杆菌检查,如有,应先清除感染。

### 非类固醇抗炎药引起胃肠并发症的风险

据报告,服用 NSAID 者中,40% ~60% 以出血或穿孔的溃疡并发症出现(第 139 章)。虽然由 NSAID 所致并发症的风险大小现仍未详,但据一项对照研究,阿司匹林(1 g/d)可使因十二指肠溃疡和胃溃疡住院的风险,增加 9 ~ 10 倍。治疗数日后风险即开始增加,最初 3 月的风险稍高,此后即长期持续。甚至小剂量阿司匹林(每日 81 mg)也能使溃疡风险增高。引起出血的重要原因是血栓烷(thromboxane)的生成抑制,特别是在服阿司匹林时。任何病人在 NSAID 治疗期间发生出血,都应彻底检查,因为从他们身上发现溃疡以外其他损害的概率,至少与未服用 NSAID 者是相等的(第 139 章)。

### 发生非类固醇抗炎药溃疡的危险因素

年龄是因溃疡并发症而需住院的独立危险因素。单用皮质类固醇,发生溃疡病的风险增加甚微,但如与 NSAID 合用,风险即明显增高(第 31 章)。同时应用抗凝剂,也会使胃肠并发症风险增加。但是 NSAID 溃疡的最重要危险因素是既往有过溃疡病史,无论是幽门螺杆菌还是 NSAID 所致。发现这种联系也不足为异,因为单是幽门螺杆菌即可使溃疡病风险达到每年 1% ~2%,而在有过溃疡出血之类某一并发症后,更会增至每年 10% ~36%。这也强调说明任何有过溃疡并发症的病人,追查和消除溃疡病因的重要性。

## 应激性溃疡

大手术后数小时和多系统重大疾病发生后 24 小时内,多数患者都能发现浅表性黏膜损害(淤点和糜烂)。但是这种损害在多数病人中都是沉寂无闻的,很少发生有临床意义的急性出血,还伴有严重凝血病。由严重和长时生理应激所致大出血,是发生在分立性溃疡而不是黏膜的浅表性损害。与应激相关的黏膜损害,与幽门螺杆菌无关。需以抗溃疡药进行预防性处置的指征包括这些危险因素:机械通气 5 日以上,或有凝血障碍存在,后者是可能发生大出血的最明确提示因素。因肝或肾功能衰竭、脓毒症和休克而长期住院,也是可能发生应激性溃疡(stress ulcers)的重要预测因素,特别是伴有长期多系统衰竭时。急性应激性溃疡也见于某些典型临床情况时,如广泛性三度烧伤(Curling 溃疡;第 108 章)和头部外伤后(Cushing 溃疡;第 431 章)。不过应激性溃疡并发症的发生率已大为减低,如严重烧伤已由 70 年代的

30%,减至现在的不到1%～2%,反映总体处理水平的提高(如控制脓毒症和改善呼吸护理),迅速提供肠道营养以及必要时的静脉营养。应激性溃疡所致消化道出血,可使死亡率大为增加,部分是由于基础病变的严重性,再在此基础上发生多系统功能衰竭,也会使死亡率和发生应激性溃疡出血的风险增加。

现在重症监护室中未经选择的病例,发生应激性溃疡的风险已微不足道,而预防性药物处置对病人转归也无明显影响,因此无需列为常规治疗内容。但对高危病人即曾有消化性溃疡或消化道出血病史现又面临严重的长期生理应激状况的病人,预防治疗还是必要的。接受抗胃酸分泌治疗的病人,院内肺炎发病率增高一事,也是人们关切的,有关这方面的资料现仍众说纷纭,但其影响估计也是微不足道的。

## 溃疡的不常见病因

**胃泌素瘤**(gastrinoma)是溃疡病的罕见类型,原因为肿瘤分泌胃泌素过多和胃酸分泌亢进(第140章)。**胃窦滞留**(retained antrum)是消化性溃疡手术的不常见并发症,由于胃窦与胃酸被分隔开,胃泌素分泌不能下调,从而构成假胃泌素瘤局面(第139章)。**胃窦G细胞功能亢进**(antral G-cell hyperfunction)是十二指肠溃疡病的一种罕见类型,由于胃窦胃泌素分泌增多而致胃酸分泌亢进。患者空腹胃泌素水平一般只是轻度增高,但饭后反应则大为增强。与胃泌素瘤时不同,静脉注射胃泌素,不能使血中该素水平增高。这种现象与幽门螺杆菌无关,而像是幽门螺杆菌所致高胃泌素血症和胃酸分泌亢进的极端表现,是否如此,仍有争议。如与幽门螺杆菌有关,治疗感染即可使情况改变。

**肥大细胞病**(mastocytosis)和**嗜碱性粒细胞白血病**(basophilic leukemia)也是可能伴有消化性溃疡的罕见病变,为恶性细胞释出促令胃酸分泌的组胺增多所致。**十二指肠先天性病变**如环状胰腺(annular pancreas)和先天性条带(congenital bands),也可能伴有十二指肠溃疡和胃酸分泌亢进。何以如此,相关机制现仍未详。从小部分免疫功能正常的普通消化性溃疡病人中,已从溃疡附近黏膜中鉴定到**I型单纯疱疹病毒**。这样的研究结果虽很诱人,但它与溃疡发生机制的因果关系仍未肯定。从群体中清除幽门螺杆菌,应能澄清这种现已罕见的溃疡病因。

**表138-2**

**单由症状诊断溃疡病***

| 症状 | 发病率(%) | | |
|---|---|---|---|
| | 十二指肠溃疡 | 胃溃疡 | 非溃疡性消化不良 |
| 上腹痛 | 约70 | 约70 | 约70 |
| 夜间痛 | 50～80 | 30～45 | 25～35 |
| 进食可使疼痛缓解 | 20～65 | 5～50 | 5～30 |
| 发作性痛 | 50～60 | 10～20 | 30～40 |
| 嗳气/胀气 | 30～65 | 30～70 | 40～80 |

*无症状而有溃疡(10%～40%),有溃疡症状而无溃疡(30%～60%)。

仿 Isenberg JI, Walsh JH, Johnson LR. Peptic ulcer disease. AGA Undergraduate Teching Project—Unit 23. Timonium, MD, Milner-Fenwick, 1991.

## 临床表现

如疼痛位于上腹部,为烧灼性痛,饭后2～4小时或夜间即胃排空时发生,抗酸剂及进食能使之缓解,以上症状历时多月时有起伏,据此一般即应考虑溃疡的可能。这种情况被称为**胃酸性消化不良**(acid dyspepsia),因为它是在胃酸未被食物缓冲的情况下发生的,中和胃酸或抑制胃酸分泌,疼痛即可解除。人们曾经认为大多数溃疡病人都有上腹不适症状,但自上消化道内镜应用以来,现知多数(约70%)有上腹不适(消化不良)症状的人,并无活动性溃疡病证据(第135章);反之,约40%有活动性溃疡性火山口征的病人,否认有腹部症状(表138-2)。患者可以溃疡相关并发症出现,特别是长期服用NSAID者的出血,但此前并未有过前驱症状发生。虽然如此,上腹痛症状尽管特异性和敏感性都不高,但病人如有上腹痛症状,特别是饭后或夜间烧灼感,可因进食或抗酸剂而缓解,仍应想到溃疡病的可能,并做相应检查(见后文)。

## 诊断

### 查体

无并发症溃疡病人,查体所见(如上腹深部压痛)意义有限,因为敏感性、特异性以及阳性和阴性价值都不超过50%。很多非溃疡者查体时也有上腹压痛(见后文)。游离穿孔(free perforation)和溃疡透入胰腺的病人,常有腹膜炎存在(第146章)。禁食数小时后如腹部仍有振水音(病人前后转动体位时由腹部听诊到的振荡音),提示胃内容潴留。

## 鉴别诊断

很多情况都能引起上腹痛（第130章），最常见的如非溃疡性消化不良（第135章），胃食管反流（第136章），胆道病（第158章），胰腺炎（第145章），冠状动脉及肠系膜动脉供血不足（第144章），腹内肿瘤（特别是胃、胰、肝等肿瘤；第199章，第201章，第202章），肠功能性综合征（第135章），炎症性肠病（第142章）等。消化不良症状可能见于胃动力障碍（gastric dyskinesia）（胃轻瘫，胃排空迟缓）及胃感觉异常（gastric dysesthesia）（对胃胀或特定食物过敏）。胃排空迟缓可能由于糖尿病性神经病，药物，结缔组织病，但也是功能性肠病的最常见表现。

## 内镜和放射线检查

根据病史和查体，只能提示溃疡病诊断。确诊需做上消化道内镜（彩页2图138-1）或钡剂造影。内镜诊断比常规放射线检查更为准确，但费用较高，还有发生不良事件的轻微风险（每1000次操作中不到1例）（第131章，第132章）。虽然在高度熟练的放射专家主持下，空气对比放射检查的准确性可能不亚于内镜，但放射线检查仍在失去青睐，因为现在技术熟练的内镜师已比消化道放射专家多，而且内镜检查还有立即进行活检的优势。

十二指肠溃疡几乎不会是恶性损害，因此无需由活检或反复内镜检查来确保愈合无疑。但胃内溃疡性损害可能是胃癌，内镜检查似为良性的损害（彩页3图138-2），4%实为恶性（表138-3）。因此在多数情况下，胃溃疡都要取得多份活检样本。内科治疗8～12周后，是否还需内镜复查，以确定愈合已臻完全，现仍有争议。如初步内镜检查时发现溃疡表现良性，已取得足够活检样本（大钳〈jumbo forceps〉4份，常规钳6～7份），并由精密检查未发现恶性征象，这样的病例，虽做内镜复查，收获亦极有限。年轻（<50岁）病人已做过充分活检的胃溃疡，以常规方式服用NSAID，内镜复查亦无必要。

**表138-3**
**胃溃疡病时影响早期内镜检查决定的因素**

| 早期内镜检查 | 推迟内镜检查 |
|---|---|
| 高龄 | 年轻 |
| 病史长 | 病史短 |
| 体重减轻 | 体重无改变 |
| 食欲不振 | 食欲正常 |
| UGI出血/贫血 | 血细胞计数正常 |
| 呕吐明显 | 无呕吐 |
| 未用致溃疡性药物 | 服用NSAID，幽门螺杆菌血清学检查阳性 |
| UGI钡剂检查可疑 | UGI钡剂检查明确 |

NSAID＝非类固醇抗炎药；UGI＝上消化道。

## 要对溃疡作出精确诊断吗？

医学的主要原则之一是要建立准确诊断和进行适当的特异治疗。但是这条原则用到溃疡病人发生了疑问。大多数有消化不良症状、做过内镜检查的病人，没有活动性溃疡病，而是非溃疡性消化不良或有食管炎征象（第131章，第136章）。现在主张无并发症的消化不良病人作幽门螺杆菌检查，如结果阳性，即做清除幽门螺杆菌的治疗。对需要规律性服用NSAID而又有持续性或系统性症状（如食欲不振，体重减轻，背痛）的病人，最好是由内镜检查作出诊断。如此不仅诊断更为明确，还有机会对损害及胃窦取样活检，检查幽门螺杆菌，排除胃癌（第199章）。

## 测定血清胃泌素和胃分泌功能

顽固性溃疡病、拟做择期性十二指肠溃疡手术以及疑为Zollinger-Ellison综合征（胃泌素瘤；第140章）的病人，应测定空腹和经胰泌素刺激的血清胃泌素水平。胃分泌检查已很少进行，现在一般都难以得到五肽胃泌素（pentagastrin），也使试验难以实施。由于临床已不做胃分泌检查，因此已不列为诊断工具，除非是对高胃泌素血症病人以及考虑胃泌素瘤或其他病因性胃酸分泌亢进的病例（第140章）。

## 幽门螺杆菌的诊断试验

幽门螺杆菌可以直接测定该菌存在的方法进行检测，也可用间接方法测定（表138-4，表138-5）。直接方法如呼吸试验（如$^{13}C$－尿素呼吸试验），胃黏膜活检取样的氨（$NH_3$）释出试验，组织学检查鉴定微生物，培养等；间接检查如酶联免疫吸附法（ELISA）的免疫反应，快速血清学试验，粪便抗原试验等。直接

检查和粪便抗原试验时,病人应停用一切抑制幽门螺杆菌的药物(抗生素,铋,质子泵抑制剂〈PPI〉)至少2周。治疗成功后,抗体检查仍能在多月甚至多年内保持阳性,故临床不能以此检测治疗功效。

因此首选何项试验进行检查,应视临床情况而定。与此相关的两个重要问题是:(1)病人是否需做内镜检查;(2)幽门螺杆菌的验前概率(pretest probability)如何。如需做内镜检查(如有提示胃癌症候的病例),应做一种以上内镜测试(如特殊染色的组织学检查)。如无需内镜检查,血清学试验似最方便,因为它可以连同其他需做的血检查项目一起开出。只要想到幽门螺杆菌感染存在的可能,一切非预期性结果均已确认(图138-3),血清学检查是很可靠的。分析任何试验的结果,都要注意感染的验前概率(第6章);验前概率高(如已知活动性十二指肠溃疡病人),假阳性结果即甚少(图表右侧),故可根据检查结果进行治疗。但在有胃十二指肠反流的美国年轻人中,幽门螺杆菌流行率 <20%,他们的血清学检查阳性结果需以直接试验如$^{13}C$-尿素呼吸试验证实,才能进行治疗。反之,十二指肠溃疡病人的血清学检查阴性,很可能是假阴性(图138-3)。一般说来,验前概率低的人,很少会有假阴性结果,而是常与假阳性结果有关。验前概率高的人,则与此相反(第6章)。现在$^{13}C$-尿素呼吸试验和粪便抗原试验已被广泛应用,需做血清学检查的已在减少。这些直接检测方法能提供有活动性感染存在的可靠证据,也是证实有活动性感染存在和确定感染是否已被治愈的最佳方法(见后文)。

**表 138-4**

**幽门螺杆菌诊断试验**

| 试验 | 敏感性(%) | 特异性(%) | 说明 |
|---|---|---|---|
| 快速尿素酶试验 | 89~98 | 93~98 | 需做内镜检查 |
| 组织学检查 | 93~99 | 95~99 | 需做内镜检查 |
| 培养 | 77~92 | 100 | 需做内镜检查 |
| 血清学检查 | | | |
| ELISA | 88~99 | 86~95 | 不适合随访 |
| 快速门诊试验 | 94~96 | 88~95 | 价廉,快速 |
| 尿呼吸试验 | 90~100 | 89~100 | 用于诊断及随访均佳 |
| 粪便抗原试验 | 90~100 | 89~100 | 用于诊断及随访均佳 |

ELISA = 酶联免疫吸附测定。

**表 138-5**

**提示消化性溃疡特异病因的线索**

| | 幽门螺杆菌 | NSAID | ZES |
|---|---|---|---|
| 一种以上 | | | |
| 血清学 | 阳性 | 阴性 | 阴性 |
| 尿素呼吸试验 | 阳性 | 阴性 | 阴性 |
| 服用 NSAID | | | |
| 病史 | 无 | 阳性 | 无 |
| 血清水杨酸盐水平增高 | 无 | 阳性 | 无 |
| 非通常部位,多发性 | 无 | 无 | 有 |
| 严重食管炎 | 无 | 无 | 有 |

NSAID = 非类固醇抗炎药;ZES = Zollinger-Ellison 综合征。

## 治疗

中和或抑制胃酸的传统疗法虽能加速溃疡愈合,但不能改变本病的自然病史,治疗停止后溃疡很快又会复发。因此现在主张针对病因进行治疗,清除病原因素。

### 治疗目的

溃疡治疗目的是解除症状,促使溃疡愈合,幽门螺杆菌溃疡要达到治愈,NSAID 溃疡则需防止复发。因此如有幽门螺杆菌感染,应以根治感染为目的。还

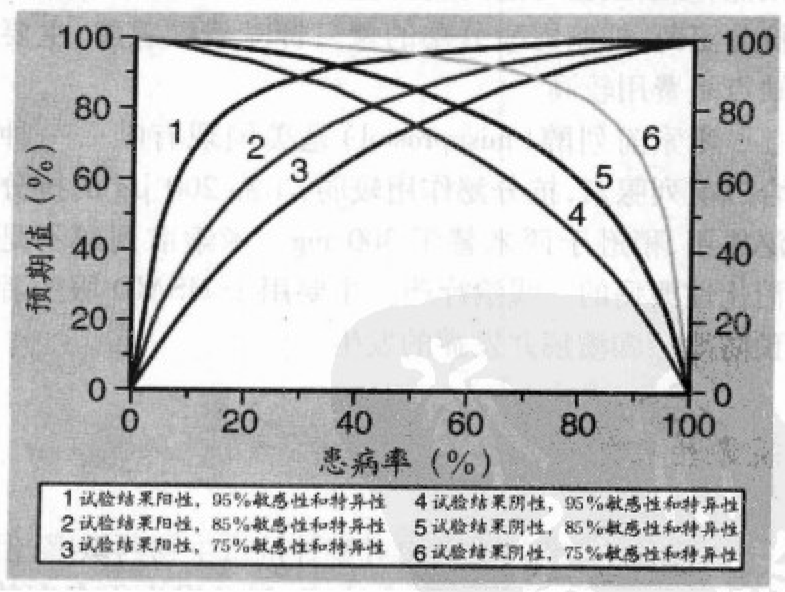



**图 138-3** 群体中幽门螺杆菌频度对试验阳性和阴性预期值的影响,图中以敏感性和特异性95%、85%和75%表示。群体中幽门螺杆菌流行率低,可使试验的假阳性比例增高,阴性结果的准确性高。反之,预计幽门螺杆菌流行率高时(如十二指肠溃疡时),假阴性试验将较多。但无论幽门螺杆菌感染流行率高或低,试验本身的敏感性和特异性还是不变的。(由 Miehlke S, Bayerdorffer E, Graham DY. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Semin Gastrointest Dis, 2001,12:167.)

要以抗分泌药如 $H_2$ 受体拮抗剂、质子泵抑制剂(PPI)或前列腺素等,中和胃酸,迅速解除疾病,加速溃疡愈合。抗酸剂和表面活性药物如硫糖铝(sucralfate)等作为溃疡的主要治疗方法,已经过时。

## 抗分泌药

无论溃疡病因为何,抗分泌疗法(antisecretory therapy)都能加速溃疡的愈合。美国现有 $H_2$ 受体拮抗剂包括西米替丁(cimetidine, Tagamet),雷尼替丁(ranitidine, Zantac),法莫替丁(famotidine, Pepcid),尼扎替丁(nizatidine, Axid)等。主要差别在作用强弱而不是功效上。晚餐时服用,临床等效剂量是西米替丁 800 mg,约相当于雷尼替丁或尼扎替丁 300 mg,法莫替丁 20 mg。应按药价选择。西米替丁可使华法林(warfarin)、茶碱和苯妥英代谢时间延长,从理论上说,如与西米替丁同时应用,这些药物应酌调剂量。

现有质子泵抑制剂(PPI)有奥美拉唑(omeprazole, Prilosec; 20 ~ 40 mg/d),兰索拉唑(lansoprazole, Prevacid; 30 mg/d),泮托拉唑(pantoprazole, Protonix; 40 mg),雷贝拉唑(rabeprazole, Aciphex; 20 mg),埃索美拉唑(esomaprazole, Nexium; 40 mg)等。PPI 对幽门螺杆菌虽有直接抗菌作用,但单独应用,不能治愈感染。PPI 治疗可使胃内幽门螺杆菌负荷减低,诊断试验可能出现阴性结果。PPI 是最有效的抗分泌药,抑制胃酸分泌的氢-钾三磷酸腺酶,主要缺点是费用较高。

米索前列醇(misoprostol)是美国现有唯一一种合成前列腺素,抗分泌作用较弱,本品 200 μg 的抗分泌作用,稍逊于西米替丁 300 mg。米索前列醇不是消化性溃疡的一线治疗药。主要用于 MSAID 服药者预防溃疡和溃疡并发症的发生。

## 抗微生物治疗

体外试验幽门螺杆菌对多种抗微生物药敏感,但像结核病一样,需多药联合治疗,现已提出很多有效的疗法,有几种已为美国食品药品管理局(FDA)批准。最佳结果是以三或四种药物联合治疗取得的(表 138-6)。●可用于联合治疗的抗菌药有次柳酸(或次枸橼酸)铋,枸橼酸雷尼替丁铋,四环素,甲硝唑,阿莫西林,呋喃唑酮(furazolidone),克拉霉素(clarithromycin)等。多西环素不能代替四环素,其他大环内酯类如红霉素、阿奇霉素(azithromycin),不能代替克拉霉素。如有替硝唑(tinidazole),可用来代替甲硝唑。PPI 在体内有一些抗幽门螺杆菌作用,可能比 $H_2$ 受体拮抗剂好些,因为它们对 pH 的控制更为有效。虽然如此,按人头比较证明:$H_2$ 受体拮抗剂联合疗法治疗幽门螺杆菌感染,与 PPI 辅助治疗的疗效大致相等。抗分泌治疗中加入抗微生物药的主要原因是提高胃内 pH,因为很多抗生素当 pH 降至 7.4 以下时,作用即不断减低;再有就是为了缓解疼痛,加速溃疡愈合。所有这些方面,PPI 一般都比 $H_2$ 受体拮抗剂更为有效,故更多选用。

## 幽门螺杆菌溃疡的治疗

治疗幽门螺杆菌感染的步骤是诊断(测试)、治疗和确认治愈。非介入性测试方法的广泛运用(如尿素呼吸或粪便抗原试验),使得治疗前、后测试工作大为简便,有关治疗是否允当的争议也不复有。抗生素治疗最低需经多久,现仍未详。幽门螺杆菌是一种细菌感染,治疗目的是治愈一切病人,理论上治愈率应 >95%。包括一种 PPI 的三联疗法,可使根除率达到72 ~ 84%,完全遵守医嘱要求的病人,可增至91%。●美国和欧洲的研究一般都证明 14 日疗法的治愈率,高于 7 日和 10 日疗法。实际上,治疗最低时限不应少于 10 日。对幽门螺杆菌相关感染的最简便疗法是抗分泌加抗微生物联合治疗 10 日至 2 周。抗分泌治疗可使疼痛迅速缓解,溃疡愈合加速,多药联

**表 138-6**

**幽门螺杆菌感染的治疗方法**

| |
|---|
| 每天二次三联疗法 |
| 一种质子泵抑制剂 |
| 加以下药物中的两种 |
| 阿莫西林 1 g |
| 甲硝唑 500 mg |
| 克拉霉素 500 mg |
| 每日三或四次三联疗法 |
| 次柳或次枸橼酸铋(2 片)加四环素(500 mg) 加 |
| 甲硝唑 250 mg qid |
| 克拉霉素 500 mg qid |
| 阿莫西林 750 mg qid |
| 四联疗法 |
| 一种质子泵抑制剂 每日 1 或 2 次,加 |
| 次柳或次枸橼酸铋(2 片)加四环素(500 mg) qid 加 |
| 甲硝唑 500 mg tid |
| 补救疗法 |
| 奥美拉唑 40 mg tid |
| 阿莫西林 1 g tid |

合应用,则可使治愈率提高。抗分泌治疗可与抗生素同时停止,除非病人以前有过溃疡并发症史,如此 $H_2$ 拮抗剂或 PPI 应持续用到感染治愈已被确认时。

现在已有很多联合疗法,能使幽门螺杆菌感染得到可靠的治愈(表 138-6)。影响疗效的主要因素是幽门螺杆菌耐药和病人对治疗要求不够合作。治疗可分为一线,二线和补救疗法(见"*治疗失败*"节)等情况。

**确认治疗结果**

虽然一般都要对幽门螺杆菌治疗成功进行确认,但有关测试应推迟到如有任何残留细菌,已能有机会在胃内恢复群体以后,再来进行。消化性溃疡病人感染未被治愈,将使症状再现,溃疡复发,仍有发生溃疡并发症风险,故治疗需做更多测试。患者仍然是传播感染的贮库,特别是对家庭成员。如患者谢绝治疗后测试,应在病历中记载,万一发生溃疡并发症,医生可以自保。虽然治疗结束后任何时候,测试阳性都表明治疗失败,但以抗菌治疗停止 4 周以后测试结果最为可靠。一般以选择非介入性测试法如 $^{13}C$ - 尿素呼吸试验或粪便抗原试验为宜,除非另有令人信服的理由说明需做内镜检查,以对"可能的"胃溃疡或幽门狭窄情况再事复查。由于 PPI 能抑制幽门螺杆菌生长,故在检测治疗是否成功前,至少应停药 1 周(最好 2 周),再来测试。但 $H_2$ 受体拮抗剂不影响培养、组织学检查和 $^{13}C$ - 尿素呼吸试验,故必要时可以持续用到测试前一日。粪便抗原试验比呼吸试验要求抗生素治疗停止时间更长,最好在抗生素治疗停止 6 ~ 8 周后进行。

**治疗失败**

感染未被治愈问题,正在增多。一般说来,治疗失败表明细菌已对所用某一主要抗生素(如克拉霉素或甲硝唑)有耐药性。再次治疗时的联合用药中,即不应包括可疑药物。如 PPI、克拉霉素和阿莫西林联合治疗失败,下次治疗就不要用克拉霉素(阿莫西林很少发生耐药,即使是在治疗失败后)。补救治疗(salvage therapy)用于已试治二次失败的病例,最好转住专科医疗中心实施。或改用包括一种 PPI、四环素(500 mg 每日 4 次)、甲硝唑(500 mg 每日 3 次)和铋剂(如次柳酸铋 2 片每日 4 次)的四联疗法,疗程 14 日,常能收效。由于此法治疗初期治愈率即高于传统的三药疗法,故亦可用于初期治疗。另一补救疗法是以大剂量奥美拉唑(40 mg 每日 3 次)加阿莫西林(1 g 每日 3 次)。两种疗法即使在甲硝唑耐药的情况下,治愈率都很高。

非类固醇抗炎药溃疡

由于继续服用 NSAID 会使溃疡愈合推迟,故一般以停用 NSAID 为宜,而以抗分泌疗法促使溃疡愈合。服用 NSAID 又已感染幽门螺杆菌的病人,应接受抗幽门螺杆菌感染的治疗。很多患有骨关节炎的老年病人,实际上只需止痛,因而服用强效 NSAID(第 287 章)。停用 NSAID 也使医生得到一个反向评估机会,了解病人是否确需求助于 NSAID。类风湿性关节炎病人(第 278 章)如需积极抗炎治疗,可用泼尼松(5 ~ 10 mg/d),对溃疡愈合似无明显不利影响(第 31 章)。溃疡愈合后,需要 NSAID 治疗的病人可予选择性 COX - 2 抑制剂(昔布类药物〈coxib〉;第 32 章),或以传统 NSAID 配伍米索前列醇,必要时再加一种 PPI 或 $H_2$ 受体拮抗剂。未感染幽门螺杆菌的 NSAID 服用者,$H_2$ 受体拮抗剂、PPI 和米索前列醇防止内镜 NSAID 溃疡的临床疗效大致相等,对未感染幽门螺杆菌者预防 NSAID 性溃疡并发症的疗效如何,现仍未详,因为还只对米索前列醇和选择性 COX - 2 抑制剂作过评估,证明是能使溃疡并发症减少的。

**非类固醇抗炎药溃疡的预防**

奥美拉唑预防 NSAID 溃疡的大规模多中心研究,在疗效上似乎给人以错误印象,因为它没有把感染幽门螺杆菌与未感染该菌的 NSAID 服药者区别开来。●米索前列醇在未合并幽门螺杆菌的病人中,收效优于奥美拉唑。而奥美拉唑和雷尼替丁对这类病人的溃疡预防作用大致相等。以后对未感染幽门螺杆菌的 NSAID 服用者所做研究证实 PPI(兰索拉唑)疗效优于安慰剂,而稍逊于中量米索前列醇。如果考虑到米索前列醇组中退出率较高,则两种疗法(PPI 与米索前列醇)的临床疗效是相等的。现在以小剂量米索前列醇(400 μg)与 $H_2$ 受体拮抗剂或 PPI 联合治疗,似对传统 NSAID 能收到更大保护作用。●也许最好是不要长期应用传统 NSAID,而考虑选择性 COX - 2 抑制剂。布洛芬(ibuprofen)为强效止痛剂,

小剂量(如200~400 mg)时抗炎作用甚低,用于急性疼痛,安全有效而费用低廉(第32章),剩下的问题是阿司匹林,长期服用,即使剂量很小,发生溃疡并发症的风险亦有每年1%~2%(第33章)。但从阿司匹林预防心血管事件的效益来说,无疑是利甚于弊。最佳预防策略现仍未详,但清除幽门螺杆菌可能是值得认真考虑的。

#### 预防幽门螺杆菌溃疡的复发

治愈幽门螺杆菌感染,即可治愈幽门螺杆菌溃疡,无需保持抗分泌治疗。对于耐药感染病例,可将抗分泌治疗剂量减至约为促愈合剂量的一半,继续保持,以减少溃疡复发,预防溃疡并发症。

### 特殊情况

由于有过溃疡并发症如出血史的病人,很可能再发生另一次并发症,因此不要轻易停用抗分泌治疗,应持续到幽门螺杆菌感染确已治愈时。对大型溃疡特别是近期有过出血的病例,因溃疡病胃出口梗阻做过气囊扩张的病例,以及伴有重大并存疾病的虚弱病例,PPI治疗最好持续到溃疡愈合。需要长期阿司匹林治疗的病例,长期佐以PPI治疗,可使溃疡并发症的复发减少。●

## 消化性溃疡的并发症

溃疡患者都有发生溃疡并发症的风险,如出血、穿孔、梗阻等。幽门螺杆菌感染性溃疡病人从未有过并发症的,发生风险是每年1%,在消化性溃疡存在的某时段,发生并发症的可能性是20%~30%。一旦发生并发症,以后再发风险即增至约每月1%~3%。

### 顽固性

顽固性即难治性(intractability)是指虽对幽门螺杆菌感染成功施治,并已给予充分抗分泌治疗,溃疡仍未愈合。这种顽固性是很罕见的,提示有某种并发症如Zollinger-Ellison综合征(第140章)存在,同时(常为隐蔽性)服用NSAID,或为另一疾病如Crohn病误作消化性溃疡。检查应包括血清胃泌素和钙水平测试;了解服药情况,特别是含阿司匹林的非处方药。个别病例可能需由胃液分析测定胃分泌功能,以排除分泌亢进状态。这种情况幸不多见,也许应安排对消化性溃疡病特感兴趣的胃肠病专家会诊。最后手术可能也是必要的(第139章)。

### 出血

上消化道大出血(第133章)的发病率是每10万人口中150例,死亡率5%~10%,部分发生在年迈体弱的病人。消化性溃疡仍然是上消化道大出血的最常见病因,15%~20%溃疡病人在本病过程中有过出血。现在由NSAID引起的上消化道出血越来越多。因为服用这类药物的人正在增多,而感染幽门螺杆菌的人则在减少。

约80%病人在出血前先有溃疡史,约33%是先有出血,约10%病例不只出血一次。就诊时95%以上病例都有呕血或黑便,15%病例已陷于休克状态。提示转归不佳的临床情况是年逾六旬,呕血,发生休克,出血严重至需多次输血,有活动性并存疾病(特别是伴有心血管、呼吸、肝脏或恶性损害)等。查体应注意循环状况、有无共存疾病以及追查提示其他病因性出血的线索如慢性肝病、皮肤毛细血管扩张等。

#### 处理

处理步骤是复苏、诊断、治疗和拟定长期处理方案(第133章)。严重出血病例如初期处理在重症监护室(ICU),并由对消化道出血有丰富经验的医疗班子决定治疗措施,可望获得最佳转归。复苏优先于诊断,出血明显病人首要处置之一就是恢复血管容量和血液输氧能力。收缩压 < 100 mmHg或脉搏 > 100次/分,提示容量缺失20%以上。倾斜试验阳性(指站立或坐位血压减低 > 10 mmHg或脉率增加 > 20次/分)提示急性失血 > 1 L。所有病人都应静脉插管,输注0.9%盐水,在病人心肺状态允许的情况下,尽快输注。取血做全血细胞计数,测定凝血功能以及血清电解质、浆尿素(BUN)和肌酐水平。多数病例都需做血型和交叉配血。一般应输血使血红蛋白保持在10 g/dL左右,也要防止输血过度。体位改变对血压的影响,一般都可视为血管内容量是否稳定的可靠指标。急性出血后血细胞比容(hematocrit)已不可

靠。如病人出现黑便,而BUN浓度增高,血清肌酐水平正常,提示容量补偿有效,因为矫治血容量缺失,可使BUN迅速恢复正常。多数医师都会做鼻胃插管,以确定胃内有新鲜血液还是血块。冰水洗胃现在认为已无任何意义,故不再推荐。

消化性溃疡出血常为自限性,但也有约5%出血不止。约20%~25%再次出血,80%~90%再出血都是在就诊48小时发生的。待病人情况稳定后,就应关注出血部位。内镜检查可以迅速作出诊断,内镜治疗则已成为上消化道出血初期首选治疗方法。一切有大出血临床症候的病人,如血流动力学情况失稳,需要输血,或血细胞比容减低等,都应早期进行内镜检查,如发现活动性出血,血块贴附,或有裸露血管可见,都应在内镜下进行治疗。多数医师还会以$H_2$受体拮抗剂或PPI持续静脉输注,开始溃疡治疗。内外科常规病房和重症监护室应用内镜检查的也在增多(第133章)。

**出血后处理**

已发生出血的病人,应检查幽门螺杆菌状况和NSAID服用情况。抗分泌治疗能减少以后并发症的发生,故在确定幽门螺杆菌感染已被成功清除前,仍应保持。如病人原在接受NSAID,但无幽门螺杆菌感染,则今后是否可用传统NSAID,须极为审慎。如需用NSAID,可用选择性COX-2抑制剂,常规NSAID需用最低剂量,同时佐以PPI、米索前列醇,或二者兼用。如有心血管方面适应证,应考虑以更新的抗血小板剂(第33章),尽可能取代阿司匹林;如用阿司匹林,剂量应尽可能减低,并考虑是否配合抗分泌疗法或米索前列醇。

自发现幽门螺杆菌性消化性溃疡可以根治后,胃手术不再被接受为一线疗法(第139章)。如需手术控制出血,只需单纯缝合溃疡,如有可能,首选高度选择性迷走神经切断术(第139章)。尽可能不做胃切除术。

## 穿孔

溃疡穿孔(ulcer perforation)发病率为每年每10万人口中7~10例。男多于女(4~8:1)。但老年妇女中,与服用NSAID有关的胃穿孔的增多,使得男女发生比例似在改变。穿孔的最常见表现是突发性剧烈腹痛,很快继以腹膜炎体征(第146章)。典型病人呈急性重病容,卧床不动,呻吟有声,呼吸浅表。腹部压痛一般以上腹最重,腹肌痉挛常接近板样硬度。如有肝浊音界消失,是提示诊断的重要线索。任何原因不明性休克病人,鉴别诊断都应包括脏器穿孔的可能。

白细胞迅速增多。血化学检查一般正常,但血清淀粉酶(serum amylase)例外,可能轻度增高。如发现腹内有游离气体,诊断即可肯定,约80%病例皆有此征,最易发现此征的是立位胸片或左侧卧位腹片而非腹部平片。如诊断可疑,放射检查阴性,可在数小时后再为复查。以不透X线的放射对比剂泛影葡胺(Gastrografin)做上消化道造影检查,亦可确诊,特别是结合CT,更能提高对穿孔的诊断,排除其他病变。

**处理**

初期处理是做好拟手术准备(第139章),主要包括复苏(矫治液体和电解质紊乱),治疗并发症,持续鼻胃插管抽吸,注射广谱抗生素(如氨苄西林/舒巴坦合用及庆大霉素)等。如有张力性气腹(tension pneumoperitoneum),应做腹腔穿刺。鼻胃插管抽吸是治疗主要措施,重要的是必须肯定胃管抽吸部在胃的最低部位。非手术疗法与急诊手术的随机比较试验证明:初期非手术观察的转归是相似的,可以根据病人年龄和临床情况,决定不立即手术。❶如治疗6小时后,迹象显示腹膜刺激加重,最好是宣布非手术疗法失败,应予手术。任何病人如无充分证据提示穿孔已经闭合,亦可立即选择手术。最好是对穿孔做单纯缝合,并做近端选择性胃迷走神经切断术。

穿孔幸免于难,即将出院的病人,长期计划如何安排,决定于病人是否已做根治性溃疡手术,还是对穿孔单纯缝合,或是以内科姑息疗法处置的,以及穿孔是否为同时服用NSAID的并发症。幽门螺杆菌状况应予确定,如有,即使病人已做溃疡根治手术,亦须治疗感染。因为治疗幽门螺杆菌感染,能治愈消化性溃疡病,而且可能防止并发症的复发。今后NSAID和阿司匹林服用问题,与溃疡出血幸存者的考虑相同(见前文)。

## 梗阻

约2%溃疡病人发生胃出口梗阻,其中90%都是

过去或现在伴有十二指肠或通道溃疡造成的。溃疡周围的炎症性肿胀，溃疡附近的肌痉挛，以及瘢痕狭窄和纤维化等，都是引起梗阻的原因。初期复苏和治疗主要是由内科姑息疗法，解除胃梗阻压力；矫治液体、电解质和酸碱紊乱；静脉注射 $H_2$ 受体拮抗剂等。内镜气囊扩张和治疗幽门螺杆菌感染，已使需做手术解除梗阻的情况减少。大多数与水肿有关的功能性梗阻病人，经过复苏和抗分泌治疗一般都能迅速缓解。已有狭窄的病例，内镜气囊扩张（幽门）结合抗分泌疗法（如足量 PPI）继以抗幽门螺杆菌感染的治疗，一般都能收效。狭窄迅速复发的病例，可能是胃癌被疏漏了，应做内镜活检，常需继以手术。

## A 级论证文献

❶Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht 2-2000 consensus report. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16:167 – 180.
有关幽门螺杆菌处理的当前共识，认为多药合治收效最佳。

❷Ulmer HJ, Beckerling A, Gatz G. Recent use of proton pump inhibitor-based triple therapies for the eradication of *Helicobacter pylori*: A broad data review. Helicobacter, 2003, 8:95 – 104.
以质子泵抑制剂为基础的三药疗法根治幽门螺杆菌感染收效良好。

❸Graham DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effecitveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. Helicobacter, 2002, 7:1 – 8.
正确评估奥美拉唑对长期服用 NSAID 者预防胃十二指肠溃疡的作用，须注意区分幽门螺杆菌感染之有无。

❹Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Results of a double-blind, randomized, multicenter, active-and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. Arch Intern Med, 2002, 162:169 – 175.
米索前列醇和兰索拉唑预防长期服用 NSAID 者溃疡病，多中心协作的随机双盲、安慰剂对照研究证明二者效果大致相等。

❺Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin. N Engl J Med, 2002, 346:2033 – 2038.
兰索拉唑预防长期服用小剂量阿司匹林者溃疡并发症的复发有效。

❻Crofts TJ, Park KGM, Steele RJC, et al. A randomized trial of nonoperative treatment for perforated peptic ulcer. N Engl J Med, 1989, 320:970 – 973.
消化性溃疡穿孔非手术疗法的随机研究证明对病人转归的影响与手术疗法相似，故可根据病人年龄及临床情况，决定是否先做姑息治疗。

## 推荐阅读

Graham DY, Qureshi WA. Markers of infection. In Mobley HLT, Mendez GL, Hazell SL (eds): *Helicobacter pylori*: Physiology and Genetics. Washington. DC, ASM Press, 2001, pp499 – 510. *Revrew of* the *pros and cons of the various methods of diagnosis of* H. pylori *infection.*
诊断幽门螺杆菌感染的文献回顾。

Huary JQ. Sridhar S, Hunt PH. Role of *Helicobacter pylori* infection and mon – steroidal anti – imflammatory drugs in peptic – ulcer disease: A meta – analysis. Lancet 2002; 259: 14 – 22. *Mcta – analysis shows that there is likely an interaction between* H. pylori should be considered in long – lerm NSAID users.
作者等的整章分析表明：幽门螺杆菌与 NSAID 可能有相互作用，故长期服用 NSAID 者应清除幽门螺杆菌。

Rostom A, Wells G, Tugwell P, et al. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: A Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol, 2000, 27:2203 – 2214.
为长期服用 NSAID 者预防上消化道毒性反应的现有随机对照试验的荟萃分析。

（王贤才，庄坤 译；闫荟，谭训铎 校）

# 第139章
# 消化性溃疡病的外科治疗

Susan Orloff
Haile Debas

近20年来,由于消化性溃疡自然发生率的减少,有效药物治疗的推出,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)在消化性溃疡病因中的中心作用的阐明,以及幽门螺杆菌清除后溃疡病复发的急剧减少等原因,外科手术在溃疡病治疗中的总体地位已在减低。消化性溃疡急性并发症(出血和穿孔)的发生率虽无改变,手术治疗率则因内镜治疗技术的改善而在减少(第132章,第133章)。服用非类固醇抗炎药(NSAID)仍然是消化性溃疡及其并发症的重要和正在增多的病因(第138章)。

## 适应证

现在以择期手术方式治疗消化性溃疡的事例已不多见,主要如NSAID所致或幽门螺杆菌虽已完全清除,并已经历几个疗程的药物治疗,溃疡仍持续存在的顽固性病例。

急诊手术的指征则较常见,包括穿孔、出血和胃出口梗阻等。但由于幽门螺杆菌的清除,胃出口梗阻的发生率已在减少。

如有消化性溃疡穿孔所致急性腹膜炎,手术需要是不言而喻的。但如腹膜炎征尚有可疑,或穿孔48小时后始来就医,或穿孔已封闭,病人又无脓毒感染征象,亦可做非手术疗法。否则即应建议手术。

## 手术操作

近几十年来,胃切除术已很少用,最适合和最常用的是高度选择性迷走神经切断术(highly elective vagotomy)以及迷走神经干切断术(truncal vagotomy)和幽门成形术(图139-1)。二者都可开腹实施,或在内镜下完成。

## 手术选择

消化性溃疡已很少需要择期手术,因为溃疡不愈合的情况已很少有,而大多数胃癌都已在初次内镜检查时取得诊断。

### 十二指肠溃疡

#### 择期性手术

顽固性十二指肠溃疡的首选择期手术见图139-2。

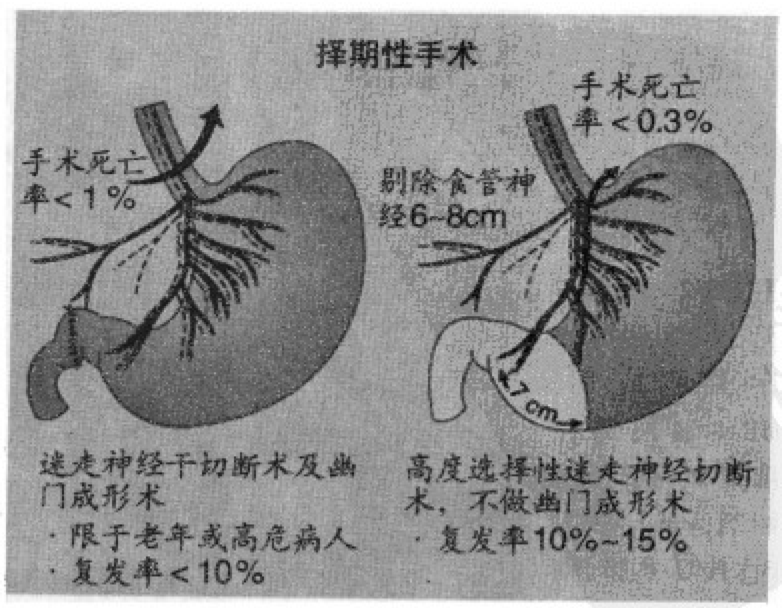



**图139-1** 消化性溃疡病最常用手术方法。

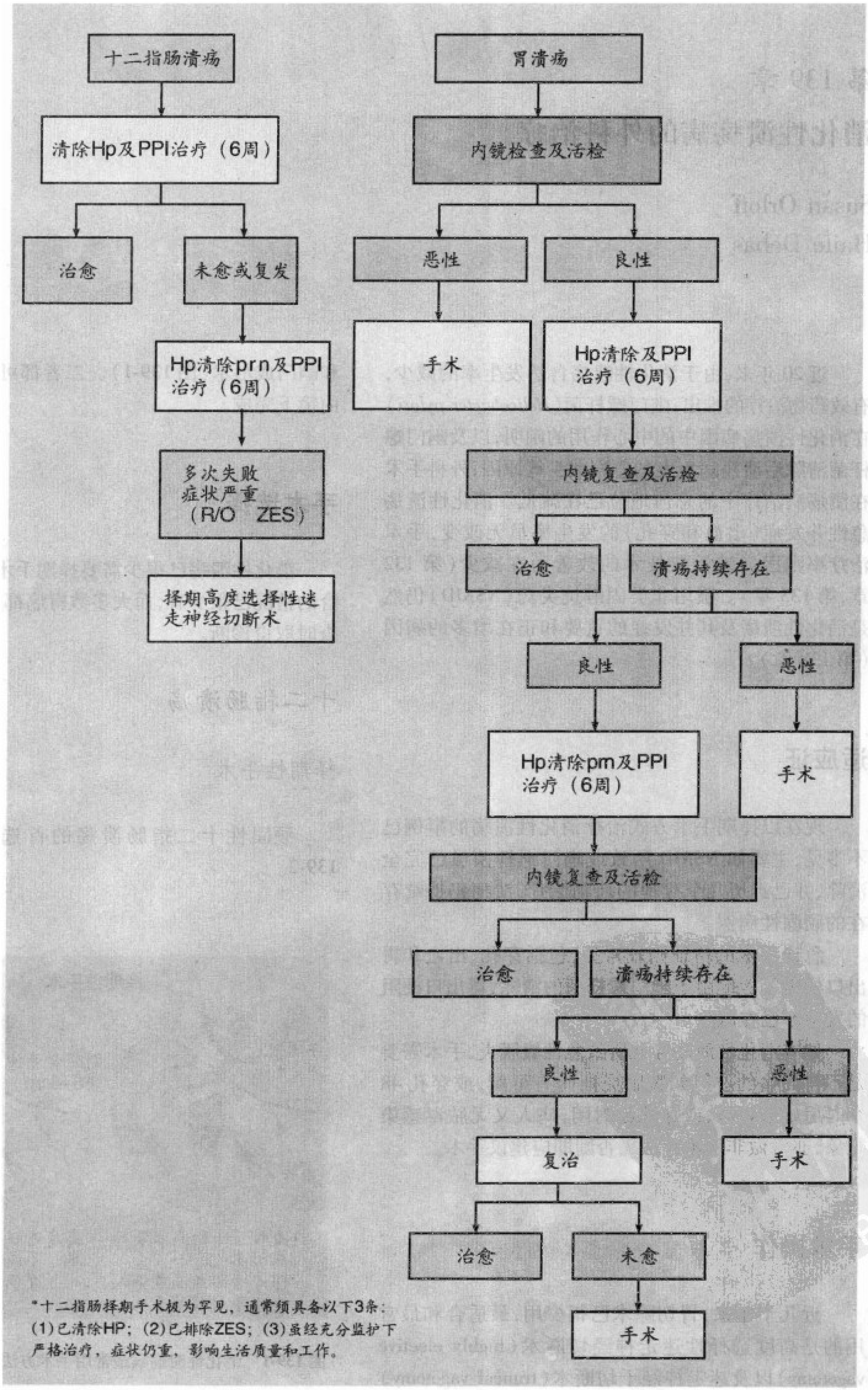



**图139-2** 手术在无并发症溃疡治疗中的应用。HP＝幽门螺杆菌；PPI＝质子泵抑制剂；prn＝必要时；R/O＝排除；ZES＝Zollinger-Ellison综合征。

## 紧急手术

### 穿孔

手术的主要目的是缝合穿孔,防止腹膜继续污染和感染(图139-3)。临床前瞻性随机试验证明:增加常规高度选择性迷走神经切断术,可使溃疡复发率和以后再需手术率明显减少,而发病率及死亡率则不致增加。●近来的随机试验也证明:穿孔单纯缝合后清除幽门螺杆菌,能防止十二指肠溃疡复发。●这也足以说明无需在缝合穿孔时再做减少溃疡的手术。

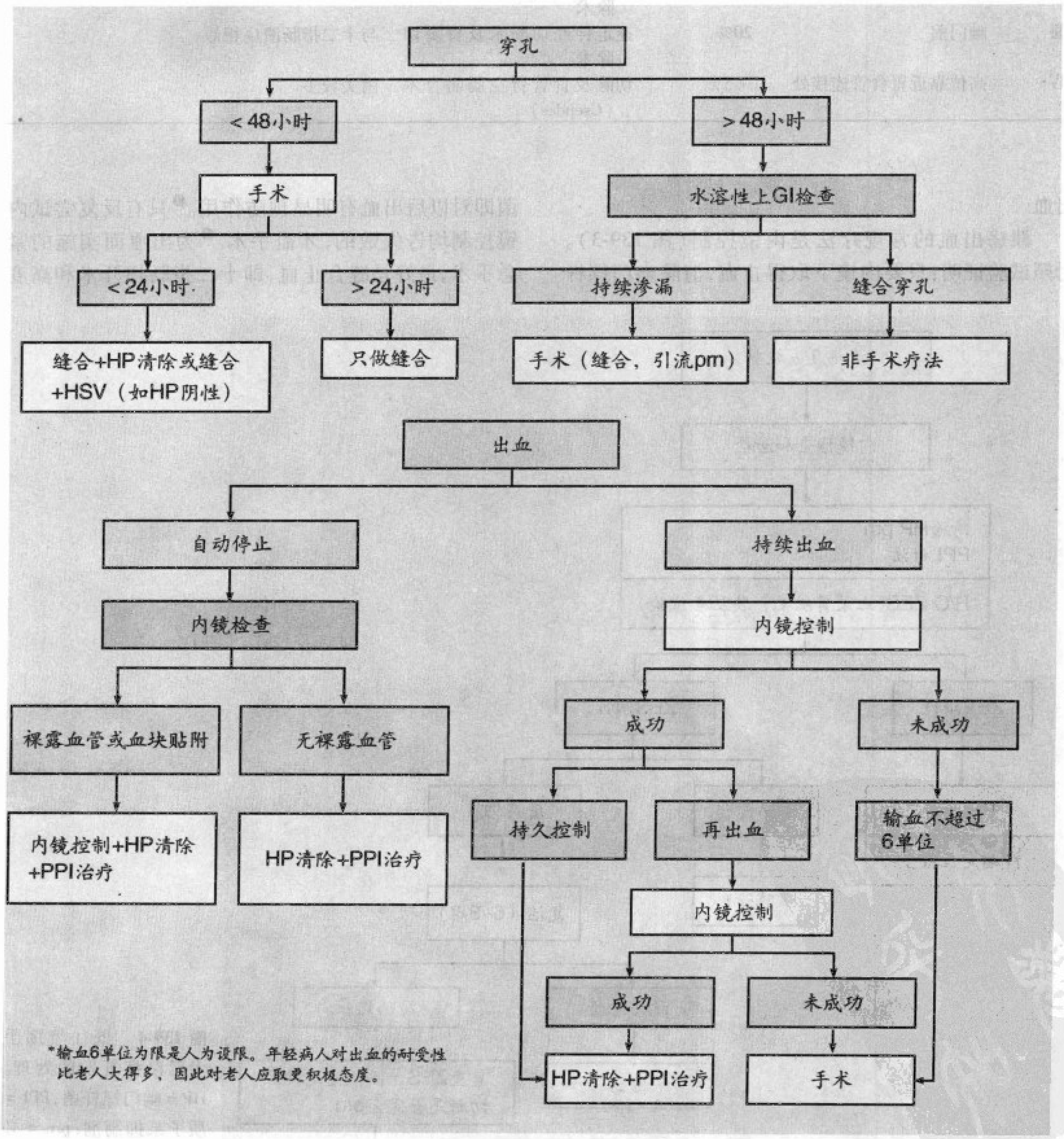



**图139-3**　手术在溃疡并发症治疗中的应用。GI=消化道;HP=幽门螺杆菌;HSV=高度选择性迷走神经切断术;PPI=质子泵抑制剂;prn=必要时。

**表 139-1**

**胃溃疡的手术选择**

| 类型 | 部位 | 发生率 | 首选疗法 | 说明 |
|---|---|---|---|---|
| Ⅰ | 胃体(小弯) | 55%～60% | 胃窦切除术(Billroth Ⅰ型) | 溃疡切除及取样<br>死亡/复发率2%<br>高度选择性迷走神经切断术及溃疡切除术是次选疗法 |
| Ⅱ | 随同十二指肠溃疡 | 20%～25% | 迷走神经切断术及胃窦切除术 | 可使胃酸减少,溃疡切除 |
| Ⅲ | 幽门前 | 20% | 迷走神经切断术及胃窦切除术 | 与十二指肠溃疡相似 |
| Ⅳ | 高位靠近胃食管连接处 | <5% | 切除及食管胃空肠吻合术(Csendes) | 南美较多 |

## 出血

溃疡出血的常规疗法是内镜控制(图 139-3)。对照试验证明:只要内镜下取得止血,清除幽门螺杆菌即对以后出血有明显预防作用。● 只有反复尝试内镜控制均告失败的,才需手术。● 为出血而实施的紧急手术,最好是缝合止血,即十二指肠切开术和高度

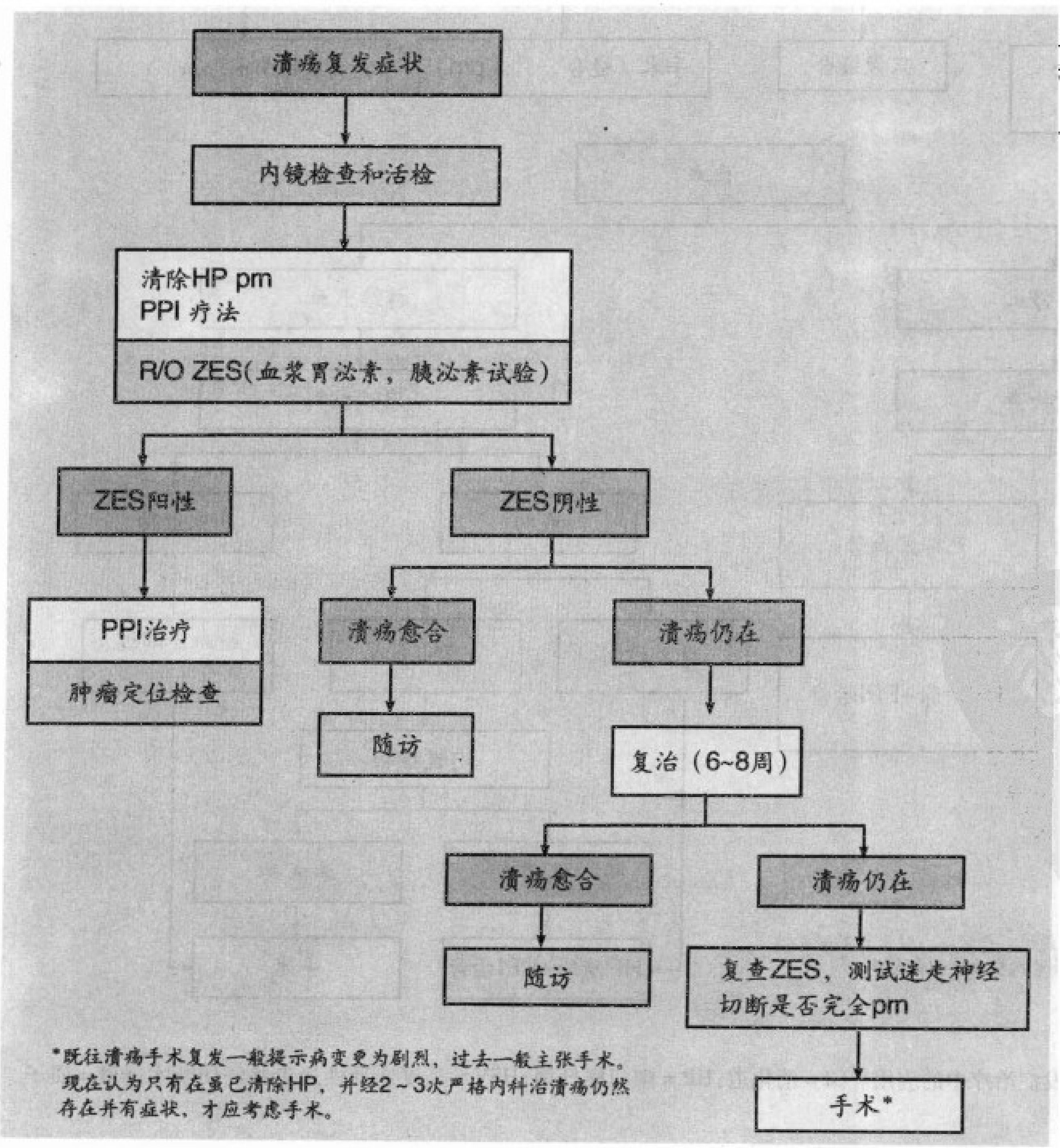



**图 139-4** 既往溃疡手术后溃疡复发的处理。HP = 幽门螺杆菌;PPI = 质子泵抑制剂;prn = 必要时;R/O = 排除;ZES = Zollinger-Ellison 综合征。

选择性迷走神经切断术,除非病人情况不稳定,可做迷走神经干切断术和幽门成形术。无论腹腔镜下还是开腹对出血简单控制,不做迷走神经切断术,正在成为可能被接受的治疗选项,因为现已获悉内镜控制出血后,清除幽门螺杆菌即能防止今后出血。但是这种特定手术疗法尚未由随机试验进行评估。

**梗阻**

如十二指肠溃疡已造成胃出口梗阻,则首选手术是迷走神经干切断术和胃窦切除及胃十二指肠吻合术。如十二指肠被炎症性包块累及,或已严重变形,应做迷走神经干切断术和胃空肠吻合术,而使十二指肠不致受到干扰。

## 胃溃疡

### 择期性手术

选择择期性手术,当视胃溃疡类型而定(表139-1)。溃疡性癌类似良性溃疡的问题,比良性胃溃疡变性为恶性胃溃疡更为常见。自有内镜检查以来,诊断为良性溃疡的病人发现为溃疡性癌的更少了。在美国,从切除的胃溃疡中发现为癌的只有3%。

### 紧急手术

**出血**

胃溃疡出血,是比十二指肠出血更严重的并发症。手术前应先试由内镜控制。手术治疗须视病人情况而定。如病人情况稳定,以胃远端切除术为宜,即切除溃疡并做胃十二指肠(Billroth Ⅰ型)吻合术。如病人情况不很稳定,可做溃疡切除,是否做迷走神经切断术及幽门成形术酌定。如溃疡不能切除,应由缝合结扎控制出血;如安全无虞,可取样活检,亦可推迟到下次内镜检查时。

**穿孔**

如病情稳定,以远端胃切除及Billroth Ⅰ型吻合术治疗为宜。溃疡穿孔亦可获得确切治疗。但如穿孔已历24小时以上,病人情况虚弱或不稳定,或腹膜污染严重,则不宜施行根治性手术,而应考虑较小手术,如溃疡切除加迷走神经切断和幽门成形术。极度重病患者,溃疡应由四个象限取样,再以网膜修补,不再加做减少胃酸分泌的操作。十二指肠溃疡穿孔研究提示后面这种作法结合手术后清除幽门螺杆菌,可能是一种长期有效的疗法。

**表139-2**

**手术后溃疡复发的原因**

幽门螺杆菌感染持续存在
一期手术不当
  对胃和幽门前溃疡做高度选择性迷走神经切断术
手术不当
  迷走神经未完全切断
  不适当损害
  不适当切除
  保留胃窦
高分泌状态
  胃泌素瘤
  Ⅰ型多发性内分泌腺瘤综合征
  G细胞增生
  血钙增高
致溃疡性药物
  非类固醇抗炎药
  类固醇激素
  利血平

## 手术后溃疡复发

现已证明$H_2$受体拮抗剂和质子泵抑制剂治疗复发性溃疡有效,特别是对于在迷走神经切断术后发生的复发性溃疡(图139-4)。清除幽门螺杆菌,则使内科治疗复发性溃疡的疗效更为提高。在复发性溃疡中,已报道的幽门螺杆菌阳性率在5%~50%(而原发性溃疡病中为75%~90%)。只要没有可由手术治疗的复发病因(胃窦存留,胃泌素瘤等),仍应试用药物疗法,只有药物疗法失败时,才应考虑手术。

溃疡复发的临床表现包括疼痛(95%)、隐性失血或贫血(20%~63%)、梗阻(5%~19%)和游离穿孔(1%~9%)等。内镜及多份活检是最实用的确诊方法,复发原因应该明确(表139-2)。

采用何型手术,取决于复发原因和一期溃疡手术类型。如已诊断胃泌素瘤,并为定位检查所明确,应将肿瘤切除。如虽经定位研究,包括对胰、十二指肠和腹膜后等处的全面手术探查皆无所获,则首选治疗当为长期质子泵抑制疗法。全胃切除术则应限于质子泵抑制疗法无效或难以耐受的病人。但多数病人都未能检出以上任何病因,对此只能采取更广泛的抗溃疡手术,包括再次迷走神经切断术和胃窦切除或再切除。

## A 级论证文献

❶Boey J, Braniki FJ, Alagaratam TT, et al. Proximal gastric vagotomy: The preferred operation for perforations in acute duodenal ulcer. Ann Surg, 1988, 208: 169 - 175.

本文作者证明急性十二指肠溃疡穿孔以做胃近端迷走神经切断术为宜。前瞻性临床随机试验证明此举可使溃疡复发明显减少。

❷Ng EK, Lam YH, Sung JJ, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents recurrence of ulcer after simple closure of duodenal ulcer perforation: Randomized controlled trial. Ann Surg, 2000, 231: 153 - 158.

清除幽门螺杆菌防止十二指肠溃疡穿孔单纯缝合后溃疡复发的随机对照试验。

❸Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scad J Gastroenterol, 1993, 28: 939 - 942.

治疗幽门螺杆菌能使消化性溃疡再出血率减低。

❹Lan JY, Sung JJ, Lam YH, et al. Endoscopic retreatment with surgery in patients with recurring bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. N Engl J Med, 1999, 751 - 756.

出血性溃疡内镜控制后再次出血时内镜复治与手术治疗的比较。

## 推荐阅读

Stabile BE. Redefining the role of surgery for perforated duodenal ulcer in the *Helicobacter pylori* era. Ann Surg, 2000, 231: 159 - 160.

幽门螺杆菌时代重新评估手术在十二指肠溃疡穿孔治疗中的作用。

Towfigh S, Chandler C, Hines OJ, et al. Outcomes from peptic ulcer surgery have not benefited from advances in medical therapy. Am Surg, 2002, 68: 385 - 389.

自 1981 年以来,消化性溃疡的手术治疗已减少 50%,但 30 日死亡率并无改变。可知由于内科治疗的进步,手术治疗对病人最后转归已无何裨益。

(**王贤才,郭聚甫,庄坤** 译;曾汉英,闫蓉,刘 星 校)

# 第140章

# 胰内分泌瘤

Robert T. Jensen

胰内分泌瘤(pancreatic endocrine tumors)亦称胰岛瘤(islet tumor)或胰岛细胞瘤(islet cell tumors),但因细胞起源大多不详,故以笼统称为胰内分泌瘤(PET)为宜。不过这样命名也稍欠稳妥,因为PET也能在胰外发生。有8种PET是已充分肯定的(表140-1),另外还有3种功能性PET综合征,偶有报道,即可使血钙增高的PET(常分泌甲状旁腺激素相关肽类),引起类癌综合征的PET,分泌肾素的PET(1例)。合成神经降压素(neurotensin)、降钙素(calcitonin)和葛瑞林(ghrelin)的PET也有报道,但无相应综合征记载。PET可分类为**APUD瘤**(APUDomas)即各种胺前体摄取及脱羧(amine precursor uptake and decarboxylation)瘤,与类癌、黑色素瘤和其他很多内分泌瘤(嗜铬细胞瘤及甲状腺髓样癌)具有共同的细胞化学特征。除胰岛素瘤(insulinoma)外,PET多为恶性。所有PET的组织学表现都相似;有丝分裂征象很少,有含肽类、胺类和神经内分泌分化产物的致密颗粒(神经元特异性烯醇化酶,嗜铬粒蛋白〈chromogranins〉和突触泡蛋白〈synaptophysins〉等)。肿瘤中嗜铬粒蛋白免疫活性的存在,即可鉴定为内分泌瘤,现已广泛应用。

胰腺内分泌肿瘤常按其是否有激素自动释出所致临床症候而分为功能和非功能性两类(胃泌素瘤〈gastrinoma〉,胰岛素瘤〈insulinoma〉,高血糖素瘤〈glucagonoma〉,VIP瘤〈血管活性肠肽,vasoactive intestinal peptide,VIP〉所致,生长抑素瘤〈somatostatinoma〉,GRF瘤〈生长激素释放因子,growth hormoe-releasing factor' GRF〉所致,ACTH瘤等)。非功能性肿瘤虽常有胰多肽、神经降压素(神经紧张肽,neurotensin)、嗜铬粒蛋白A和分解产物等释出,但不会引起明显的临床症候。

胰内分泌肿瘤不常见,每100万人中不到10例。其中以胰岛瘤、胃泌素瘤和非功能性PET最常见,发生率为每100万人中约可见1~3个新病例。胰岛素瘤另于本书第243章中讨论。

## ZOLLINGER-ELLISON综合征(胃泌素瘤)

Zollinger-Ellison(ZE)综合征是释放胃泌素的内分泌瘤引起的,肿瘤一般皆在十二指肠或胰中,以胃酸分泌亢进的临床症候(溃疡病、腹泻、胃食管反流病等)为特征。

ZE综合征最常见于35~65岁患者,男子稍多(60%)。消化性溃疡所致腹痛是最常见的症状(>80%),多数溃疡好发于十二指肠(>85%)但偶亦见于球后区、空肠及胃,或为多处部位。疼痛常与典型消化性溃疡相似(第138章),特别是在发病早期。随着时间的推移,症状渐为持续性,对常规剂量的$H_2$受体拮抗剂、常规外科治疗及旨在清除幽门螺杆菌(HP)的治疗,皆鲜有效验。胃酸反流进入食管所致烧心亦属常见(20%)。腹泻甚多(60%~70%),约10%~20%病例出现在消化性溃疡之前。约20%~25%病人的ZE综合征是Ⅰ型多发性内分泌腺瘤(MEN-1)的组成内容,后者为一常染色体显性遗传病(第244章)。患者有多种内分泌腺增生或肿瘤,最常见的是甲状旁腺增生(>90%),垂体肿瘤(60%),胰内分泌肿瘤(80%)。ZE综合征是这些病人最常见的功能性PET症候(54%)。典型病人首先发生的是肾结石,系甲状旁腺功能亢进使血钙增高所致,或因垂体肿瘤而致泌乳素(prolactin)水平增高,以后才会发生ZE综合征。

### 病理和病理生理

早年研究胃泌素瘤主要发现在胰腺,但近年来大量手术病例统计,发生在十二指肠的约多出2~5倍。十二指肠胃泌素瘤(<1cm)一般都比胰内胃泌素瘤

**表 140-1**

**胰内分泌瘤**

| 肿瘤名 | 综合征名 | 主要症候 | 部位(%) | 恶性(%) | 引起症候的激素 |
|---|---|---|---|---|---|
| 胃泌素瘤 | Zollinger-Ellison 综合征 | 腹痛<br>腹泻<br>食管症状 | 胰(30%)<br>十二指肠(60%)<br>其他(10%) | 60~90 | 胃泌素 |
| 胰岛瘤 | 胰岛瘤 | 低血糖症状 | 胰(100%) | 5~15 | 胰岛素 |
| 高血糖素瘤 | 高血糖素瘤 | 皮炎<br>糖尿病/葡萄糖耐受不良<br>体重减低 | 胰(100%) | 60 | 高血糖素 |
| VIP 瘤 | Verner-Morrison<br>胰性霍乱<br>WDHA | 严重水泻<br>血钾减低 | 胰(90%)<br>其他(10%):神经、肾上腺、神经节周组织 | 80 | 血管活性肠易激肽(VIP) |
| 生长抑素瘤 | 生长抑素瘤 | 糖尿病<br>胆石症<br>腹泻 | 胰(56%)<br>十二指肠/空肠(44%) | 60 | 生长抑素 |
| GRF 瘤 | GRF 瘤 | 肢端肥大 | 胰(30%)<br>肺(54%)<br>空肠(7%)<br>其他(13%):肾上腺、前肠、腹膜后 | 30 | 生长激素释放因子 |
| ACTH 瘤 | ACTH 瘤 | Cushing 综合征 | 胰(4%~16%,皆为异位 Cushing 征) | >95 | 促皮质激素(ACTH) |
| 非功能性 | PP 瘤<br>非功能性 | 体重减轻<br>腹部肿块<br>肝大 | 胰(100%) | 60~90 | 无(释出胰多肽及嗜铬粒蛋白,但未发现分泌亢进症状) |

ACRH = 促皮质素(adrenocorticotrcpic hormone);GRF = 生长激素释放因子(growth hormone releasing factor);PP = 胰多肽(pancreatic polypeptide);VIP = 血管活性肠多肽(vasoactive intestinal peptide);WDHA = 水泻(watery diarrhea)、血钾减低(hypokalemia)和胃酸缺失(achlorhydria)。

为小。有时 ZE 综合征是脾门、肠系膜、胃、心甚至只是一枚淋巴结中的胃泌素瘤所致,还有是卵巢中胃泌素释放肿瘤引起的。胰外胃泌素瘤所致 ZE 综合征,已有肺小细胞癌报道。约 1/3 病例就医时已转移至肝,但其余病例中,随访 10 年期间发生肝内转移性损害者不到 20%。恶性胃泌素瘤的确切百分数现仍未详。像其他胰内分泌肿瘤一样,确定恶性的唯一可靠途径,是转移性损害的存在,因为无论光学显微镜还是超微结构所见,都不能切实肯定恶性性状。这些病人一般肝内都有转移性胃泌素瘤,有 ZE 综合征但无 MEN-1,预后不良。约 25% 胃泌素瘤呈侵袭性生长。近顷研究证明肝内发生转移,是最重要的预后提示因素。与侵袭性生长有关的情况是:胰原发瘤大,骨转移,空腹胃泌素水平增高等。

胃泌素促使壁细胞分泌胃酸,对胃黏膜细胞也有生长作用,故胃黏膜增厚,胃襞突出,壁细胞和肠嗜铬样细胞(enterochromaffin-like cells)增多。胃泌素瘤病人基础胃酸分泌和胃酸最大分泌量都增高,由此可以反映壁细胞总数。几乎所有症状都是胃酸分泌亢进引起的,但到本病晚期,恶病质(cachexia)、消瘦和疼痛等,则可能是肿瘤广泛转移的影响。与一般消化性溃疡不同,幽门螺杆菌似无重要作用。腹泻(第 141 章)是由于大量胃酸释出,造成小肠的结构性损害(炎症、绒毛变钝、水肿),干扰脂肪转运,并使胰脂酶灭活,胆汁酸沉淀。以上机制如持续甚久,可致脂肪泻(steatorrhea)。如酸分泌亢进因药物、手术或鼻胃插管抽吸得以控制,腹泻亦可立即停止。ZE 综合征病人中,约 5% 因胃泌素瘤分泌 ACTH 而发生 Cushing 综合征(第 240 章)

## 诊断和鉴别诊断

如消化性溃疡有以下情况,即可疑为 ZE 综合征:溃疡病复发;虽经治疗仍不愈合;溃疡为多发性或位于非寻常部位;未伴有幽门螺杆菌感染;或有某种并发症(如出血,梗阻,食管狭窄),并有分泌性腹泻,胰肿瘤,放射或内镜检查时胃褶襞增大,有肾结石或内分泌病的个人或家族史,或实验室检查发现血钙增高、高胃泌素血症或胃酸分泌亢进。疑及此症时,应测定空腹血清胃泌素水平,ZE 综合征病人 99% ~

100%都是增高的,但其他病因性高胃泌素血症亦应除外,如恶性贫血、萎缩性胃炎、肾衰竭、幽门螺杆菌感染所致无酸或低酸的生理性反应,即可使血中胃泌素水平增高;应用质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors)亦可抑制胃酸分泌,停药后尚可持续约1周。如血清胃泌素水平增高,应测定胃pH水平。如血清胃泌素水平超逾1000 pg/mL(正常<100),pH<2.5,则几可肯定为ZE综合征。ZE综合征病人胃酸基础分泌增多(男子>10.6 mEq/h,女子>5.6 mEq/h),过去未做过减少胃酸分泌手术的ZE综合征病人,95%以上都在15 mEq/h以上。

胰泌素(secretin)刺激试验能排除幽门螺杆菌感染、胃窦保留综合征、胃窦G细胞功能亢进或增生、慢性肾衰竭和可能类似ZE综合征的胃出口梗阻等情况。正常在静注胰泌素后,血清胃泌素增高不会超逾200 pg/mL,而87% ZE综合征和空腹胃泌素水平比正常增高不到10倍的病人,试验皆为阳性(即剂团性注射胰泌素后血清胃泌素增加>200 pg/mL)。除无酸症者外,尚无假阳性报道。所有ZE综合征病人,都应检查除外甲状旁腺功能亢进和垂体腺瘤。

## 治疗

治疗应针对胃酸分泌亢进和胃泌素瘤本身。质子泵抑制剂如奥美拉唑(omeprazole)、兰索拉唑(lansoprazole)、雷贝拉唑(rabeprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)等,皆属首选。由于作用时间长,故每日只需用药1~2次,酸分泌亢进现象即可控制。奥美拉唑和兰索拉唑的推荐始量是60 mg每日一次。30%病例需用更高剂量,特别是MEN-1、既往有胃手术和严重食管反流史的病人。患者应无限期用药,直至手术治愈。长期用药似甚安全,如以奥美拉唑治疗长达9年,未见失效,但长期治疗后,维生素$B_{12}$水平有下降的报道。$H_2$受体拮抗剂也有效,但需多次用药(4~6小时一次),剂量也要大。全胃切除是治疗本病的经典疗法,但现在只对不能或不愿口服抗分泌药的病人做全胃切除术。选择性迷走神经切断术(selective vagotomy)虽能减低酸分泌,但很多病人仍需小量用药。甲状旁腺功能亢进、ZE综合征和MEN-1病人应做甲状旁腺切除术,因为它能使酸分泌大为减少,而抗分泌药敏感性则可增高。

所有病人皆应做影像检查,确定肿瘤所在部位。注射$^{111}$In-[DTPA-DPhe$^1$]奥曲肽后应用单光子发射计算机体层摄影技术(single-photon emission computed tomography)的生长抑素受体闪烁扫描(SRS),就是首选定位方法。60%原发性胃泌素瘤和90%以上肝转移瘤皆可由SRS检出,敏感性为现有各种常规影像检查(磁共振成像,CT,超声,血管造影等)之和。内镜超声对胰胃泌素瘤特别敏感。但十二指肠内小型胃泌素瘤(<1 cm),则以现有各项影像技术检查皆常疏漏,但手术时如常规切开十二指肠,仍可发现。

95%病例手术时肿瘤都能查获。现在对所有病例都建议手术探查,以求根治,但已有肝转移、MEN-1和因内科复杂病变预期寿命有限的病人例外。手术切除可使转移率减少,5年治愈率30%。肝有转移性胃泌素瘤,预后不详,5年生存率30%。如转移性损害正在增大或有症状,单用奥曲肽或与α-干扰素合用,可使50%~60%病例的肿瘤不再增长。如无效,可用化疗药物如链佐星(streptozotocin)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、阿霉素(doxorubicin)等。个别转移只限于肝的病例,以肝移植治疗者亦偶有之。

# 胰高血糖素瘤

胰高血糖素瘤(glucagonoma)是胰的内分泌瘤,异位分泌胰高血糖素,引起的临床症状主要为一种独特皮炎(坏死松解性游走性红斑,necrolytic migratory erythema)(70%~90%)、糖尿病或葡萄糖耐受不良(40%~90%)、体重减轻(70%~96%)、贫血(30%~85%)、低氨基酸血症(hypoaminoacidemia)(80%~90%)、血栓栓塞(10%~25%)、腹泻(15%~30%)和精神障碍(≤20%)等。典型皮疹(图140-1)一般见于擦烂区和口周,特别是腹股沟和臂部。开始为红斑性,渐见隆起,中心出现大疱,破后结痂。愈后有色素沉着。

## 病理和病理生理

胰高血糖素瘤发现时一般皆已甚大(平均5~10 cm),位于胰尾最多(>50%),诊断时常已有肝转移(45%~80%)。葡萄糖耐受不良是由于高血糖素分泌过多。但皮疹发生的确切机制现仍未详,有谓与锌缺乏可能有一定关系,因为它与锌缺乏时的皮疹(肠病性肢端皮炎,acrodermatitis enteropathica)相似,补锌后有时减轻。低氨基酸血症估计是葡萄糖异生对氨基酸代谢的影响。消瘦和体重减轻是胰高血糖素

瘤综合征的固有表现,似乎是由另一不同于高血糖素的食欲减低物质引起的。

### 诊断和鉴别诊断

血浆胰高血糖素水平增高,即可据以诊断。正常为150~200 pg/mL,而此瘤患者一般(>90%)皆在1000 pg/mL以上。但近据报道,约40%病例的血浆胰高血糖素水平在500~1000 pg/mL。血浆此素增高,亦可见于以下情况:肾功能障碍,急性胰腺炎,皮质醇增多症(hypercortisolism),肝病,严重应激(外伤、运动、糖尿病酮症酸中毒〈diabetic ketoacidosis〉),长期禁食,家族性胰高血糖素增高等。这些情况时,胰高血糖素水平一般不会超逾500 pg/mL,但肝病(如肝硬化)和家族性胰高血糖素增多症时例外。

### 治疗

皮下注射合成长效生长抑素同类物奥曲肽(octreotide),可使80%病人的皮疹得到控制,体重减轻、腹泻和低氨基酸血症亦可改善,但糖尿病常无影响。补锌或输注氨基酸可使皮疹减轻。肿瘤部位确定,以手术切除为宜,即使只是对转移瘤的削减手术(debulking),亦可受惠。晚期病变可以达卡巴嗪(dacarbazine)或链佐星及阿霉素化疗,或做肝栓塞、化疗栓塞,亦可使顽固病例的症状得到控制。

## VIP瘤(血管活性肠多肽瘤)

VIP瘤综合征亦称Verner-Morrison综合征、胰性霍乱(pancreatic cholera)或WDHA综合征,后者是以水泻(Water diarrhea)、血钾减低(Hypokalemia)和盐酸缺失(Achlorhydria)三大主征的英文第一字母命名的;为一内分泌肿瘤,一般皆在胰内,因异位分泌血管活性肠多肽(VIP)而得名。临床主要表现为严重大量水泻(>1 L/d)(100%),为分泌性腹泻,虽禁食亦可发生。由于大容量腹泻,故常有低钾血症(80%~100%)和脱水(83%)。盐酸缺失是最初报道的,但低酸实更常见(54%~76%)。约20%病例出现潮红,血糖增高者25%~50%,血钙增高者25%~50%。腹泻量虽大,脂肪则不常见(16%)。

### 病理和病理生理

成人的VIP瘤80%~90%皆在胰内,还有少数病例是肠类癌、神经节瘤(ganglioneuroma)、成神经节细胞瘤(ganglioneuroblastoma)及嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)引起的。VIP瘤综合征是发生在胰外部位的神经节瘤或成神经节细胞瘤所致,一般见于10岁以下儿童,发生在成人的不到5%。VIP瘤一般都甚大,孤立性,50%~70%皆在胰尾,40%~70%诊断时已有转移。VIP瘤一般既分泌VIP又分泌组氨酸甲硫氨酸肽,但症状是VIP引起的。VIP对大肠和小肠都是强烈的分泌刺激,本病的主要特征即此物所致。VIP还可使胃肠平滑肌弛缓,故肠袢常以此扩张,胆囊亦扩张而松弛。低酸据信是VIP对胃酸分泌的抑制作用;皮肤发红是VIP的血管扩张作用;血糖增高则系VIP的糖原分解作用所致。血钙增高机制尚待澄清。

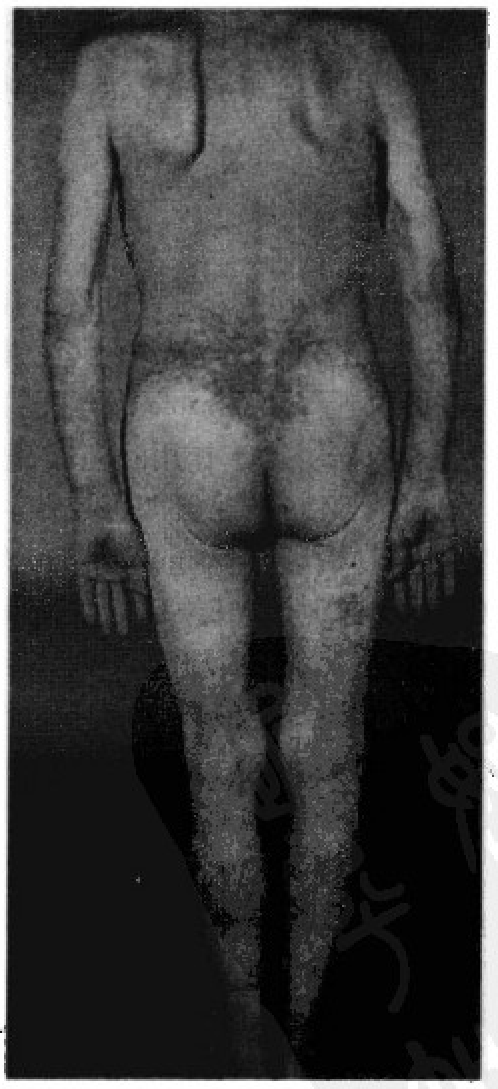


**图140-1** 高血糖素瘤综合征一般都有一种典型皮疹,皮疹发生的原因现仍未详,演变过程是红斑,水疱,结痂,最后情况可能比这位病人严重得多。注意同时伴有体重减轻。(由Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003. 惠允引用。)

### 诊断和鉴别诊断

由于VIP瘤腹泻的特点是禁食期间也不会停止，便量甚大(70% ~80%病例日量 >3 L)，如禁食时便量 <700 mL/d，即可除外此项诊断。VIP瘤与其他禁食时大量腹泻病因鉴别，应测定空腹血浆VIP水平。对此大多数实验室的正常值都在100 pg/mL以下，而在不同系列的病例报道中，90% ~100%患者都是增高的。禁食时大容量腹泻(700 mL/d)的鉴别诊断包括ZE综合征、弥漫性小岛细胞增生、私服泻剂、假胰性霍乱综合征等，感染艾滋病病毒(HIV)偶亦有此情形。ZE综合征的特征是血清胃泌素水平增高，而滥用泻剂者血浆VIP水平大多是正常的，82%胰岛细胞增生的病人和由HIV诱导严重分泌性腹泻病人也是如此。

### 治疗

85%以上病人的VIP症状，皆可以奥曲肽控制，但随着时间的流逝，剂量可能需要增加。肿瘤定位检查后，应尽可能切除一切能见肿瘤，但半数以上病例可能由于广泛肝转移而未能切除。症状顽固的晚期病例，可以链佐星及阿霉素化疗，或做肝化学栓塞或肝栓塞。

## 生长抑素瘤

生长抑素瘤(somatostatinomas)是胰或小肠上段异位分泌生长抑素(somatostatin)的内分泌瘤，临床表现为糖尿病、胆囊病、腹泻、脂肪泻和体重减轻。胰内生长抑素瘤发生以上症状的，比肠生长抑素瘤多出3 ~4倍，约80% ~95%病例有之。von Recklinghausen病患者(第459章)常有十二指肠生长抑素瘤的报道，一般皆无症状。这些von Recklinghausen肿瘤虽常称为生长抑素瘤，因为免疫细胞化学检查显示肿瘤中有生长抑素，但血浆生长抑素水平一般并未增高，也很少引起生长抑素瘤的临床症候。

### 病理和病理生理

生长抑素瘤60%发生在胰，40%在十二指肠或空肠。胰生长抑素瘤60% ~80%在胰头，70% ~92%诊断时已有转移，一般都较大(平均5 cm)，为孤立性肿瘤。反之，十二指肠生长抑素瘤则较小(平均2.4 cm)，组织学检查常有沙砾样瘤小体(psammoma bodies)，诊断时发生转移的较少(30% ~40%)。无Von Recklinghausen病的十二指肠生长抑素瘤，70%患者血浆生长抑素水平增高。在消化道，生长抑素抑制基础和激发后胃酸分泌、胰分泌、肠内氨基酸吸收、胆囊收缩功能以及多种激素包括缩胆囊素(cholecystokinin)和胃泌素的释出。

### 诊断和鉴别诊断

生长抑素瘤一般都是意外发现的，特别是剖腹探查做胆囊切除术时，或在内镜及影像检查时发现。von Recklinghausen病患者如十二指肠内分泌瘤或任何十二指肠损害的组织学检查中发现沙样瘤小体(psammoma bodies)，应想到十二指肠生长抑素瘤的可能。诊断须证明血浆及肿瘤中生长抑素样免疫反应性浓度增高，胰、肠以外内分泌瘤如小细胞肺癌、甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(paraganglioma)等也有这样的报道。

### 治疗

奥曲肽可使症状改善。应用生长抑素受体闪烁扫描，可使生长抑素瘤显影，必要时，还可以其他常规影像技术检测肿瘤所在部位和大小。如有可能应予手术，另如化学治疗、肝化学栓塞和肝栓塞等可能亦甚有益。

## GRF瘤(生长激素释放因子瘤)

GRF瘤也是内分泌瘤，常起于胰，但亦可发生在其他胰外部位，异位释出生长激素释放因子(growth hormone-releasing factor，GRF)而得名，由此所致肢端肥大(acromegaly)，临床表现与原发性腺瘤所致者无异(第237章)。GRF瘤是肢端肥大症的罕见病因，如有一项研究指出：177例非选择性肢端肥大症中，无1例为GRF瘤所致。GRF瘤的腹内特征皆因转移而来，任何胰内分泌瘤皆属如此。

### 病理和病理生理

GRF 瘤最常见于肺(54%),其余大多在消化道,包括胰(30%)。胰 GRF 瘤一般较大(平均 6 cm),39%诊断时已有转移,40%与 ZE 综合征偕发,33%见于 MEN-1 患者。

### 诊断和鉴别诊断

任何肢端肥大病人如有腹部症状,或肢端肥大而无垂体瘤,以及肢端肥大伴有高泌乳素血症(GRF 瘤患者中 70%有之),都应想到 GRF 瘤。测定血浆 GRF 和生长激素水平,即可确诊。

### 治疗

90%以上病例的 GRF 作用,皆可由奥曲肽控制。如前文胰腺内分泌瘤中所述,治疗亦应针对 GRF 瘤本身。

## 胰无功能内分泌瘤

胰无功能内分泌瘤源出于胰,但不分泌肽类,或其分泌产物不引起临床症状。症状和体征是肿瘤本身引起的,包括腹痛、肝脾大、恶液质和黄疸。无症状病人中,约 20%是手术时意外发现的。

### 病理和病理生理

就诊时,60%以上肿瘤已转移到肝。这些肿瘤大多较大(70% >5 cm),70%发生在胰头。常分泌无功能肽,如嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A)(100%)、嗜铬粒蛋白 B(100%)、胰多肽(60%)以及人绒膜促性腺激素的 α 亚单位(40%)和 β 亚单位。免疫细胞化学方面,肿瘤除含有这些肽类外,还有胰岛素(50%)、胰高血糖素(30%)和生长抑素(13%)。与恶性程度相关的是对血管或神经周围的侵袭,增生指数 >2%,细胞有丝分裂率≥2,肿瘤大小≥4 cm,包膜穿透性,细胞核不典型,无孕酮受体,肿瘤中有降钙素免疫活性检出等。

### 诊断和鉴别诊断

胰无功能内分泌瘤往往要到本病后期、已有转移症候出现时才能作出诊断,此时肝活检可见转移性神经内分泌瘤。任何作出转移性胰腺癌(第 210 章)诊断后尚能生存甚久(>5 年)的病人,都应想到胰无功能内分泌瘤。血浆嗜铬粒蛋白 A 或胰多肽水平增高,或生长抑素受体闪烁扫描阳性,都是证明胰肿物为胰内分泌瘤的有力证据。

### 治疗

肿瘤定位、手术切除以及链佐星与阿霉素化疗、肝栓塞或化疗栓塞等,皆有功效,已见前述。

## ACTH 瘤及其他罕见胰内分泌瘤

异位 Cushing 综合征(第 240 章)中,4% ~16%是异位分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)的胰内分泌瘤引起的。ZE 综合征病人中,5%有 Cushing 综合征,皆为转移至肝所致。个别病例可能受惠于奥曲肽,但即使化疗,预后亦属不祥。

胰内分泌瘤释出甲状旁腺相关肽或某种尚未发现的血钙增高物质,可致癌旁血钙增高症(paraneoplastic hypercalcemia)。肿瘤一般皆甚大,诊断时已有肝转移。奥曲肽可能有助于血钙增高的控制,但治疗主流仍为手术、化疗、肝栓塞或化学栓塞。

引起类癌综合征(第 245 章)的胰内分泌瘤一般都较大,68% ~88%是恶性的。奥曲肽可能控制症状,手术、化疗、肝栓塞或化学栓塞等也可能有助。

分泌肾素的胰内分泌瘤(renin-secreting PET)已有 1 例报道,患者因严重高血压而来就诊。在以 SRS 对肿瘤定位后,切除该瘤,症状明显好转。

## 推荐阅读

Alexander RA, Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1788 – 1813.
名著:《肿瘤学原理与临床》中有关胰内分泌瘤的论述。

Hung PD, Schubert ML, Mihas AA. Zollinger-Ellison syndrome. Curr Treat Options Gastroenterol, 2003, 6:163 – 170.
有关 Zollinger-Ellison 综合征的综述。

Jensen RT. Endocrine tumors of the pancreas. In Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE (eds). Textbook of Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
专著:《胃肠病学》中有关胰内分泌瘤的论述。

(王贤才,郭景甫,庄坤 译;曾汉英,闫蓉,陈春英 校)

# 第 141 章

# 腹泻和吸收不良的诊疗途径

Carol E. Semrad
Don W. Powell

## 腹泻的定义

正常大便次数,从每周3次到每日3次不等。虽然人们很少单由大便次数增多界定腹泻,但粪便稠度的下降(水分增加)和引起窘迫或腹部不适的大便,也可能视为**腹泻**(diarrhea)。**稠度**(consistency)是指粪水与粪中带水的不溶性固体之比,这些固体是由细菌和膳食中纤维构成的。粪便干重的一半是细菌。由于粪便稠度很难测定,而粪便又以水分主体(60% ~ 85%),因此粪便重量是反映稠度的合理指标。

医生往往把腹泻看作一项体征(physical sign)而非症状(symptom),即24小时排出的粪重或粪量。儿童和成人每日粪量<200 g,粪重增加,也是对腹泻的客观界定,但按此定义,将会疏漏20%腹泻症状,这些病人的稀便重量低于此量。

**急性腹泻**是指病程2~3周以下(偶至6~8周)的腹泻,最常见的病因是传染性病原体。**慢性腹泻**则指至少4周、一般都在6~8周以上的腹泻,有以下3类:渗透性(吸收不良)腹泻,分泌性腹泻,炎症性腹泻。

## 流行病学

主要由于口服补液疗法(oral rehydration therapy)的广泛应用,发展中国家每年死于急性腹泻的婴儿和儿童已从1980年的460万减至1995年的150万。生活在极度贫困地区的儿童,由于污水处理和供水都不足,没有足够食物,没有冷藏条件,教育程度低,难以得到卫生保健,仍然面临这样的威胁。美国婴幼儿腹泻死亡率,1968—1991年已下降75%,1999年以来,每年报道的死亡人数在300左右,大多发生在出生体重极低的婴儿。

老人死亡率最高,74岁以上老人,每年死亡人数约1600。美国因腹泻较频、较重至需住院的人数在250 000以上,以此就诊者约800万,9000万例次腹泻持续1整天以上,而使工作和(或)学业暂时中断。每年以此支付的费用达230亿美元以上。

虽然卫生和教育程度的提高,已使美国传染性和寄生虫性腹泻发生率减低,但由人际接触(如轮状病毒)和经食物传播(如沙门菌和弯曲菌)的腹泻,近10年来已增长1倍。不过最近所有常见食源性细菌(沙门菌、志贺菌、李斯特菌、大肠杆菌、耶尔森菌等)感染率已减低20% ~35%(不包括弧菌)。最可能的原因是由于政府和企业更加重视以及消费者对食品安全性的关注。

慢性腹泻发生率及患病率,尚未做过适当群体调查。最合理的估计数字是美国人中约5%有慢性腹泻。

## 病理生理

### 液体和电解质转运失常

曾经认为腹泻主要是胃肠运动失常引起的。但现在已确认:大多数腹泻主要都是由于肠内液体和电解质转运异常所致,由平滑肌功能失常所致者较少。

24小时进入十二指肠的液量是8~10 L,含钠($Na^+$)800 mEq,氯($Cl^-$)700 mEq,钾($K^+$)100 mEq。这些液体中,来自膳食的约2 L,其余来自涎液以及胃、肝、胰和十二指肠分泌。正常情况下,小肠约吸收

该液量的8～9 L,其余约1.5 L是留待结肠吸收的。经过结肠吸收,最后残余的约100 mL,含$Na^{+}$、$K^{+}$、$Cl^{-}$各约3、8、2 mEq。无论小肠还是结肠吸收减少或分泌增多,皆能引起腹泻。电解质转运紊乱或肠腔有难吸收性溶质,都可使小肠吸收能力减低50%,每日到达正常结肠的液量(10 L的50%即5 L)将比其每日最大吸收量超逾4 L,故有1000 mL将由粪便排出,从而出现以上界定的腹泻。另一方面,如结肠吸收障碍,未能吸收由小肠正常到达的1.5 L液量,而使粪量>200 mL/24 h,亦属以上界定的腹泻。

就细胞水平而言,如小肠和(或)大肠电解质转运功能紊乱,或肠腔渗透性溶质形成的渗透梯度(osmotic gradient)不当,正常电解质吸收机制难以运作,肠腔内液量亦将滞留过多。上皮把$Na^{+}$由肠腔转

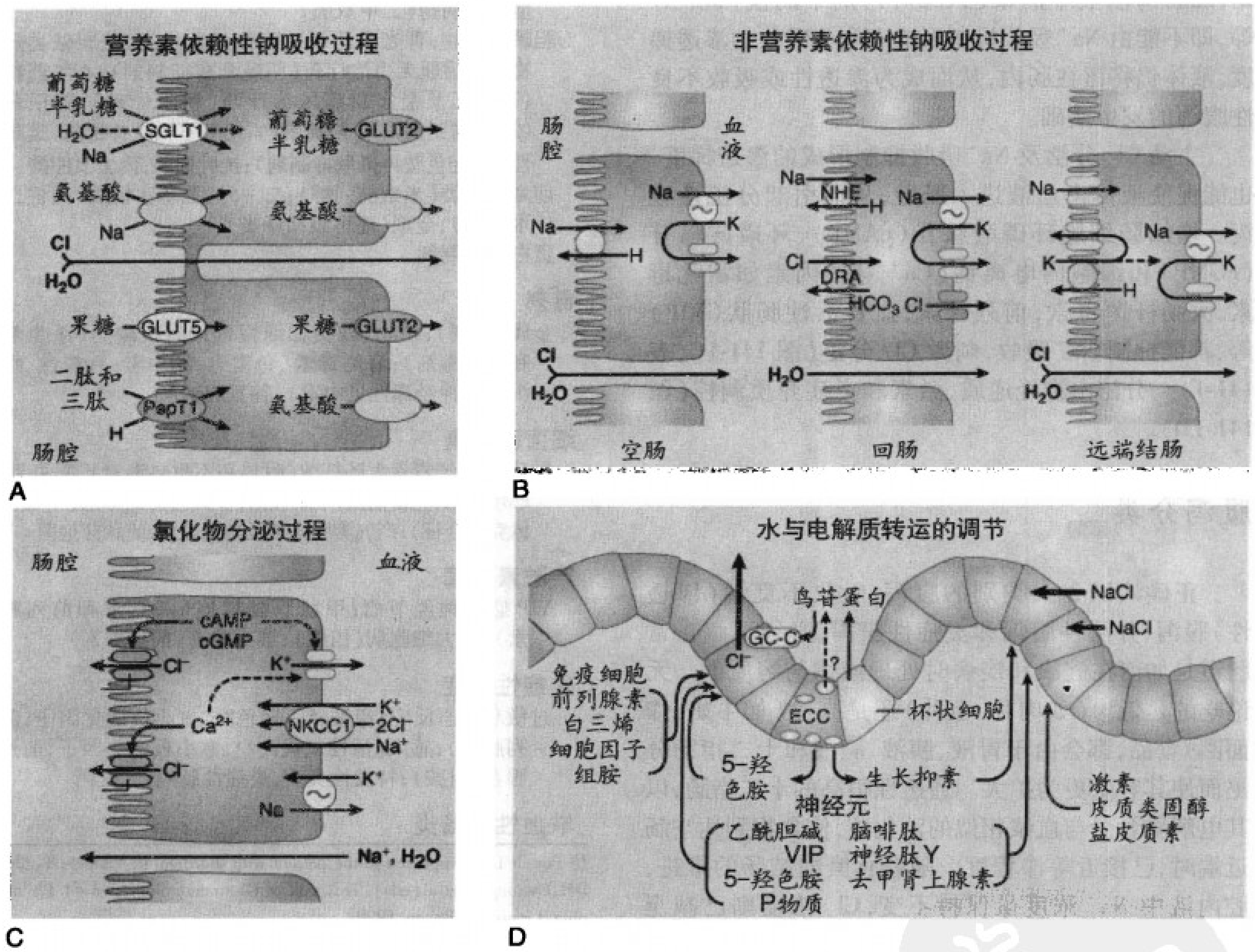



**图141-1** A,肠内钠的吸收。钠在小肠绒毛细胞和结肠表面细胞主动吸收。细胞基侧膜上$Na^{+}-K^{+}$ATP酶保持细胞内低$Na^{+}$浓度和电负性,以利$Na^{+}$在肠腔跨越顶膜进入细胞的运动。在小肠,葡萄糖和半乳糖是由钠－葡萄糖－配基转运蛋白(SGLT1)在顶膜随同钠、水被摄取的。几种不同的钠依赖性氨基载体(有些在底物特异性上有重合性),把阳离子性、阴离子性和中性氨基酸送入绒毛细胞。二肽和三肽由氢耦联寡肽载体PepT1转运,它是由上皮Na/H交换器产生的腔内氢离子推动的。果糖由快捷葡萄糖转运蛋白(GLUT5)摄取。B,钠在小肠和结肠中也是由不依托于营养素的转运机制吸收的。可使细胞内cAMP、cGMP或钙浓度增高的物质,都能抑制Na/H(NHE)和$Cl/HCO_3$(DRA)交换器。C,肠隐窝细胞分泌氯化物。整个小肠和结肠都能主动分泌氯化物。细胞内的分泌介质(cAMP,cGMP,$Ca^{2+}$)使顶部$Cl^{-}$通道(囊状纤维变性跨膜传导调节蛋白〈CFTR〉、钙激活性氯化物通道〈CaCC〉)和基外侧$K^{+}$通道开启。氯化物由隐窝细胞进入肠腔,即可促使$Cl^{-}$在Na/K/2Cl协同转运蛋白(NKCCL)作用下,由血液进入细胞。CFTR通道也能分泌碳酸氢离子。D,肠内水和电解质转运的调节。正常在外部肾上腺素能神经(来自交感神经系统)控制下,肠是处于净吸收状态。大肠杆菌稳定毒素受体的天然配基鸟苷酸蛋白(guanylin)(膜结合性鸟苷酸环化酶〈GC-C〉),对局部氯化物分泌可能有重要调节作用。正常肠张力受肠神经系统、肠黏膜内炎症和内分泌细胞以及循环中激素的影响。肠神经系统释出的各种神经递质,有些促使氯化物分泌(如血管活性肠肽〈VIP〉,乙酰胆碱),有些促使钠吸收(如脑啡肽,神经肽Y)。肠上皮中的肠嗜铬细胞(ECC)局部产生的激素和免疫细胞释出的介质直接作用于肠细胞和附近神经。循环中激素(如醛固酮,糖皮质激素)促进肠内钠的吸收。但糖皮质激素也能抑制花生四烯酸释出和炎症细胞产生前列腺素。

移入血（小肠由 $Na^+$ 耦联糖和氨基酸转运；小肠和近端结肠是由 $Na^+H^+$ 交换蛋白，远端结肠则由醛固酮调节的 $Na^+$ 通道），即能形成有利于吸收的渗透梯度（图 141-1A，图 141-1B）。广泛用于腹泻补液的口服补液剂中，因含 $Na^+$ 和糖类（并常含有蛋白〈氨基酸〉），补偿腹泻的液体和电解质损失，甚为有效。如肠腔中有不能吸收的溶质存在，如乳糖酶缺乏时的乳糖，结肠清洁液中的聚乙二醇，泻剂中的镁（$Mg^{2+}$）等，即不能由 $Na^+$ 吸收机制形成有利于吸收的渗透梯度，液体仍将留在肠内，从而成为渗透性或吸收不良性腹泻的发生基础。

主动 $Cl^-$ 分泌及 $Na^+$ 吸收抑制形成的渗透梯度，也能促使液体由血液进入肠腔，从而引起分泌性腹泻。增加肠细胞环磷酸腺苷（cAMP）、环磷酸鸟苷（cGMP）和细胞内电离钙（$Ca^{++}$）的因素如霍乱毒素，大肠杆菌毒素，前列腺素，血管活性肠肽（VIP）等，都能抑制 $Na^+$ 吸收，刺激 $Cl^-$ 分泌（图 141-1C，表 141-1）。分泌由神经递质、激素和炎症介质调控（图 141-1D）。

## 腹泻分类

正确认识 3 大类别的腹泻：吸收不良性（渗透性）腹泻、分泌性腹泻和炎症性腹泻，必须了解正常肠道是如何在健康和疾病时处理液体与溶质的。无论吃的是低渗（如肉片、鱼片）还是高渗（如牛奶、炸面圈）食品，都会由于胃液、胰液、胆液和十二指肠分泌而使其容量更为扩大。通透性很高的十二指肠，以其电解质含量与血浆相似的消化液，使食物到达空肠近端时，已接近等渗程度。随着食糜向结肠的推进，腔内液中 $Na^+$ 浓度虽保持不变，$Cl^-$ 浓度则已减至 60 ~ 70 mmol/L，重碳酸盐（$HCO_3^-$）浓度亦随肠（上皮）细胞（enterocyte）中 $Cl^-$ 与 $HCO_3^-$ 转运机制的作用而增至相应水平（图 141-1B，图 141-1C）。结肠分泌 $K^+$，结肠（上皮）细胞（colonocyte）的 $Na^+$ 转运机制和上皮的低通透性，则可由粪便中吸取 $Na^+$ 与水分。故粪便中 $Na^+$ 含量减至 30 ~ 40 mmol/L，$K^+$ 则由小肠中的 5 ~ 10 mmol/L 激增至 75 ~ 90 mmol/L，而难以吸收的二价阳离子 $Mg^{2+}$ 和 $Ca^{2+}$，粪中已增达 5 ~ 100 mmol/L。结肠中阴离子浓度剧烈改变，是由于细菌对碳水化合物（即未吸收淀粉、糖类和纤维）的降解，生成短链脂酸，阴离子浓度可达 80 ~ 180 mmol/L。在结肠的 pH 值环境下，皆以有机阴离子如乙酸基、丙酸基和丁酸基等形式出现。这些脂肪酸或阴离子

**表 141-1**

**促使肠分泌的因素**

| |
|---|
| **轻泻剂** |
| 酚酞，蒽醌类，比沙可啶，酚丁，番泻叶，芦荟，蓖麻油酸，多库酯钠；内源性轻泻剂如二羟胆汁酸及长链脂酸 |
| **药物** |
| 利尿剂（呋噻米、噻嗪类）、咖啡、茶或可拉子（咖啡因及其他甲基黄嘌呤类）、平喘药（茶碱）；甲状腺制剂，2 型糖尿病药（二甲双胍） |
| 胆碱能药物，青光眼药水及膀胱刺激药（乙酰胆碱类药物）；重症肌无力治疗药（胆碱酯酶抑制剂）；心脏药物（奎尼丁及奎宁）；痛风治疗药（秋水仙碱）；降压药（ACE 抑制剂）；$H_2$ 阻滞剂（雷尼替丁）；抗抑郁剂（选择性 5－羟色胺再摄取抑制剂）；抗肿瘤药，鹅去氧胆酸 |
| 前列腺素类（米索前列醇）；二－5－氨基水杨酸（阿佐二水杨酸）；金剂（还可致结肠炎） |
| 蛋白酶抑制剂 |
| **毒剂** |
| 金属（砷剂）；植物（蕈类如绿帽蕈）；有机磷类（杀虫剂和神经毒剂）；海鲜毒素（鱼肉毒，鲭中毒，麻痹性、腹泻性或神经毒性贝中毒）；谷氨酸钠 |
| **细菌肠毒素** |
| 霍乱弧菌，产毒素大肠杆菌（耐热和不耐热毒素），弯曲菌，耶尔森菌，克雷伯菌，艰难梭菌，金黄色葡萄球菌（中毒性休克综合征）；产气荚膜梭菌及肉毒梭菌，蜡状芽孢菌 |
| **产激素肿瘤** |
| VIP 瘤及神经节瘤；甲状腺髓样癌（降钙素和前列腺素）；肥大细胞病（组胺）；绒毛腺瘤（前列腺素） |
| **炎症性病变** |
| 过敏和变态反应（组胺，5－羟色胺，血小板活化因子，前列腺素）；感染（活性氧代谢物，血小板活化因子，前列腺素，组胺）；特发性炎症，炎症性肠病，乳糜泻 |
| **缺血性结肠炎** |

仿 Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al (eds). Textbook of Gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.

可使粪便 pH 降至 4 以下。粪便的渗透压浓度排出时则与血浆接近（280 ~ 300 mOsm）。

无论是吃进难吸收性溶质（即 $Mg^{2+}$ 或聚乙二醇）还是难吸收性碳水化合物（即乳果糖以及乳糖酶缺乏者的乳糖），粪便的渗透压浓度很大一部分将由难吸收性溶质构成。渗透性腹泻就是由粪渗透压浓度与粪中电解质总和之间的缺口（gap）造成的。

炎症性腹泻的特征是肠上皮细胞损害与死亡、绒毛萎缩和腺窝增生。小肠残余绒毛上的细胞不成熟，二糖酶和肽水解酶活力甚低，$Na^+$ 联糖/氨基酸转运机制减弱或缺失，NaCl 吸收运载蛋白减少或缺失。腺窝细胞则增生而仍保有 $Cl^-$（可能还有 $HCO_3^-$）的

分泌功能。如炎症剧烈或为免疫机制所致,或有血管损害、溃疡形成,致使蛋白由毛细血管及淋巴管逸出(渗出),即可致腹泻。淋巴细胞和吞噬细胞活化,释出各种炎症介质,促使肠管分泌氯化物(图141-1D)。还有白介素-1(interleukin-1)及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)释放入血,可致发热和周身不适。

# 急性腹泻

## 散发性,食源性和水源性感染性腹泻

感染性腹泻(infectious diarrheas)大多是通过水、食物或人际接触而由粪-口途径经传播的(表141-2)。患者常有恶性呕吐和腹痛症状,出现水性、吸收不良性或血性腹泻及发热(痢疾)(第323章~第331章,第373章~第374章,第391章~第401章)。正像聚合酶链反应(polymerase chain reaction)诊断法所已证实的,美国和其他国家中的急性非细菌性胃肠炎的暴发性流行,大多都是杯状病毒(caliciviruses)(诺沃克因子,Nowalk agent)引起的。轮状病毒(rotavirus)主要对婴儿引起腹泻,一般发生在冬季,但也能对成人造成非季节性急性腹泻,特别是老人。腹泻机制主要是肠绒毛细胞破坏所致液体吸收的减少,以及NSP4轮状毒素和病毒对肠神经系统的激活所致液体分泌的增多。

有些被认为是"病毒性胃肠炎"所致短程水泻,实际上可能是轻型散发性食源性细菌感染。除肠道感染外,有些系统性感染如肝炎、李斯特菌病(listerosis)和军团菌病(legionellosis)亦可致明显腹泻。

美国食源性感染的发生率,每年约7600万例,住院325 000例,死亡约5000例。这个估计数字可能还是偏低了,因为患者大多是以散发性腹泻出现,而无明显流行性,而且流行性腹泻大多亦未上报。美国出现的食源性疾病,包括沙门菌病的肠炎血清型、空肠弯曲菌、大肠杆菌O157:H7和环孢子虫感染(*Cyclospora* infections)。鱼类亦可在其自身环境中遭受污染(特别是滤食性双壳类软体动物如贝类、蛤蚝、扇贝等),或为食品制作者所污染。对海味污染颇具特异性的微生物包括副溶血弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)和创伤弧菌(*V. vulnificus*),前者可致水泻及血性腹泻,后者可致水泻甚至致死性败血症(肝病患者尤甚)。肉类如被炭疽(anthrax)污染(第333章),

**表141-2**

**急性感染性腹泻和食源性感染性病变的流行病学情况**

| 媒介 | 典型病原体 |
|---|---|
| 水(包括以此水洗涤的食品) | 霍乱弧菌,诺瓦克病原体,贾第虫和隐孢子虫 |
| 食物 | |
| 禽类 | 沙门菌,弯曲菌,志贺菌 |
| 牛肉,未灭菌果汁 | 肠出血性大肠杆菌 |
| 猪肉 | 绦虫 |
| 海味与贝类(包括生鱼片及填馅炖鱼〈煎鱼〉)[①] | 霍乱弧菌,副溶血弧菌及创伤弧菌;沙门菌及志贺菌;甲型及乙型肝炎;绦虫,异尖线虫 |
| 牛奶,奶酪 | 李斯特菌 |
| 蛋类 | 沙门菌 |
| 含蛋黄酱食品及奶油饼 | 葡萄球菌和梭菌性食物中毒 |
| 炒饭 | 蜡状芽孢杆菌 |
| 鲜果 | 环孢子虫 |
| 罐装蔬菜或水果 | 梭菌 |
| 动物-人(宠物、家畜) | 沙门菌,弯曲菌,隐孢子虫,贾第虫 |
| 人-人(包括性接触) | 所有肠道细菌、病毒和寄生虫 |
| 日托中心 | 志贺菌、弯曲菌、隐孢子虫及贾第虫;病毒;艰难梭菌 |
| 医院,抗生素或化学治疗 | 艰难梭菌 |
| 游泳池 | 贾第虫及孢子虫 |
| 出国旅游 | 各型大肠杆菌;沙门菌、志贺菌、弯曲菌、贾第虫及隐孢子虫;溶组织阿米巴 |

仿 Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al(eds). Textbook of Gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.

[①]原文为 gefilte fish,似应为 gefüllte fish 或 gefillte fish。 ——译者

食后可致发热、弥漫性腹痛、血便或血性呕吐。炭疽侵入肠黏膜，即由该菌或炭疽毒素引起炎症、溃疡和坏死。还可发生腹水。患者可死于失血、腹水、电解质紊乱、肠穿孔或毒血症。

## 食源性和水源性中毒

外界化学药品如味精中谷氨酸钠（亚洲人用作味精）、重金属（毒鼠药中砷剂）及杀虫药、蕈类和海鲜（脊鳍鲸〈fin fish〉及贝类）的天然毒素等，皆可致食物中毒。这些毒素大多皆有胃肠和神经系统症状，以不同组合方式出现。砷剂（第 20 章）剂量较大时，还可致循环虚脱，有一种蕈类（捕蝇蕈，*Amanita*）中毒（第 106 章），可致急性肝、肾衰竭。

海鲜中毒有腹泻和神经症状（口周麻刺和烧灼感、颜面潮红、出汗、头痛、心悸、头晕等），可能是鱼类（金枪鱼、鲭鱼、枪鱼）肉质腐败释出组胺所致。此型海鲜中毒称为**鲭中毒**（scombroid）。热带鱼如鰤鱼（amberjack）、新西兰真鲷①、鲐鱼、红鲐（grouper）、梭子鱼（barracuda）等所食浮游生物、藻类及腰鞭毛虫（dinoflagellates）产生的毒素（鱼肉毒素，ciguatoxin），引起的中毒即西班牙语所称“鱼肉毒症”（ciguatera）。美国阿尔伯马尔 - 帕姆利科湾（Albemarle - Pamlico estuary）的鱼类吞噬毒性腰鞭毛虫，亦可致中毒。腰鞭毛虫毒素可致恶心呕吐、腹痛、腹泻和神经性症状如软弱、瘙痒、口周感觉异常、温度倒错（热饮料感冷或冷饮料感热）甚至精神失常、记忆缺失等。贝类中毒也是由于双壳类软体动物吞噬藻类及腰鞭毛虫所致。这些不同毒素有时是以神经系统症状为主（麻痹性、神经毒性或记忆缺失性贝类中毒），有时则以胃肠症状最为突出（致泻性贝类中毒）。河豚鱼（puffer fish）中毒（河豚中毒，tetrodotoxin）能引起神经症状、呼吸麻痹甚至死亡。

## 高危组群

### 抗生素相关性腹泻

接受广谱抗生素治疗的病人中，约 20% 发生腹泻，其中由艰难梭菌（*Clostridium difficile*；第 319 章）所致者约 20%。艰难梭菌产生的毒素 A 和 B 都能引起腹泻。动物模型中是 P 物质介导毒素 A 促使肠液分泌的。艰难梭菌能引起严重腹泻、假膜性结肠炎（pseudomembranous colitis）及中毒性巨结肠（toxic megacolon）。以甲硝唑（metronidazole）或万古霉素（vancomycin）治疗似已收效，又可复发。非艰难梭菌性腹泻则甚轻且为自限性，可以自愈，考来烯胺（cholestyramine）治疗亦有效。

### 旅游者腹泻

到发展中国家旅游观光的北美游客以及食品制作不佳的飞机及游船中游客，发生急性感染性腹泻的风险皆甚高。旅游者腹泻 85% 是细菌性病原体引起的。产肠毒素的大肠杆菌是最常见病原。大肠杆菌耐热毒素与肠细胞刷缘膜中鸟苷酸环化酶（guanylate cyclase）结合，可使细胞内环磷酸苷（cGMP）增高。大肠杆菌不耐热毒素与霍乱毒素相似，可使腺苷酸环化酶（adenylate cyclase）活化，细胞内 cAMP 增高。cAMP 和 cGMP 促使肠分泌氯化物（图 141-1C），抑制非营养素依赖性钠和氯化物的吸收（图 141-1B）。但因钠与葡萄糖吸收不受影响，故口服补液疗法有效。霍乱毒素与腺苷酸环化酶结合是永久性的，持续到肠上皮自然更新为止（约需 5 ~ 7 日），故分泌和严重腹泻持续。美国每年上报的 10 ~ 15 例霍乱中，60% 都与旅游有关。

### 性传播性和艾滋病性腹泻

同性恋者和妓女是通过口 - 粪途径发生感染性腹泻的。同性恋者感染性腹泻（同性恋男子肠道综合征）的发生率虽已大为减低，但获得性免疫缺陷综合征（艾滋病）者的肠道感染发生率之高和病情之严重（第 416 章），已使之相形见绌。正在接受高活性抗反转录病毒治疗的 HIV 病患者的腹泻，由蛋白酶抑制剂引起的可能性比肠道感染更大。

### 日托站腹泻

美国进入日托的儿童人数在 600 万以上，这些儿童极易发生感染性腹泻，病原是只需小量即可移生的

①snapper，即我国渤海、黄海所产“加吉鱼”，体红，有蓝色斑点。——译者

微生物(如志贺菌、贾第虫、隐孢子虫),或为可以迅速传播的病原体(如轮状病毒、星状病毒、腺病毒等)。对父母和同胞手足的再传播率为10% ~20%。

## 急性感染性腹泻的诊断

急性水泻的鉴别诊断包括食物毒素、感染、药物和疾病等情况(图141-2,表141-2)(第323~331章,第373章~第374章,第397~400章,第404等章)。如检查集中于弯曲菌、沙门菌、志贺菌和艰难梭菌,只对水便进行培养,则诊断感染性腹泻所需实验室检查项目即能减少。虽能引起腹泻症状,但除非出于特定需要,大多数临床微生物实验室皆未列为常规追索对象的微生物,包括耶尔森菌(*Yersinia*)、邻单胞菌(*Plesiomonas*)、肠出血性大肠杆菌(血清型O157:H7)、气单胞菌(*Aeromonas*)、隐孢子虫、环孢子虫(*cyclospora*)、微孢子虫和各种非霍乱性弧菌等。贾第虫(*Giardia*)和类圆线虫(strongyloides)之类寄生虫像贴附肠壁的细菌一样,可能很难从粪便中检出,但可由肠活检作出诊断。即使用上现有各种检验技术,仍有约20% ~40%急性感染性腹泻的病因未能检出。

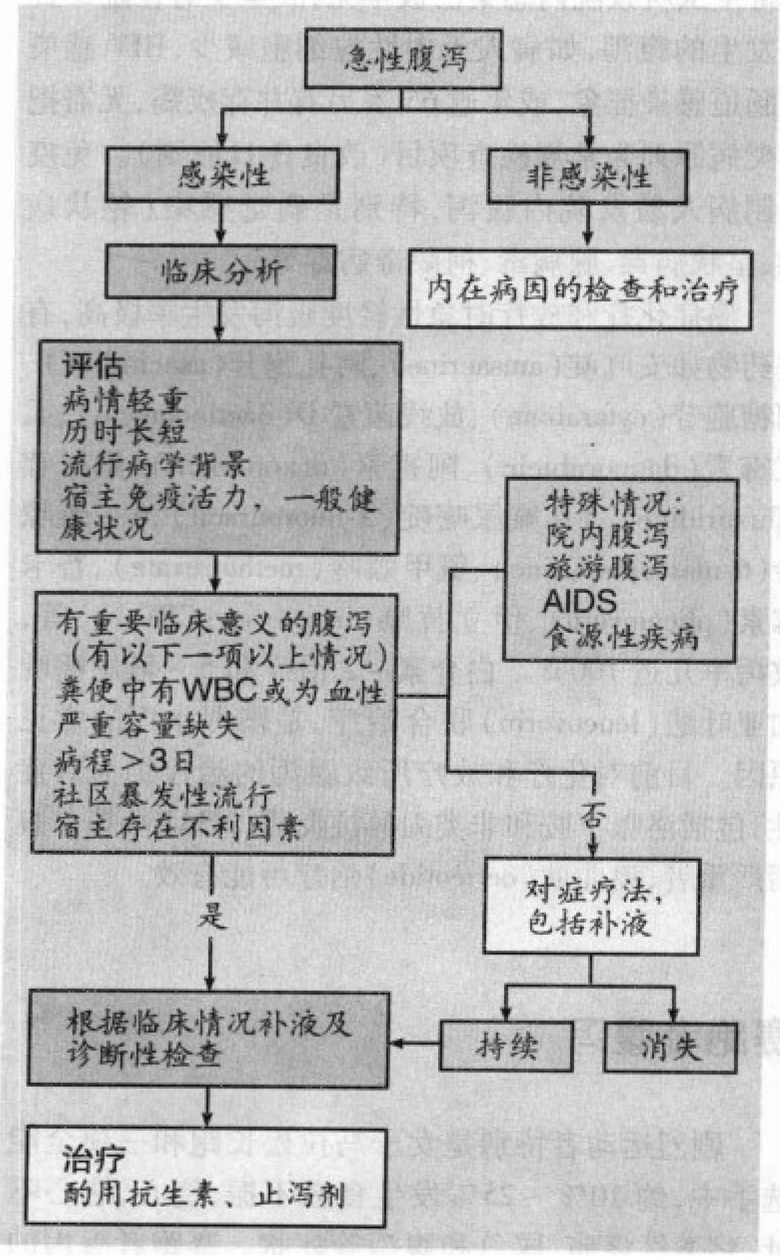



**图141-2** 急性腹泻的检查途径。AIDS=获得性免疫缺陷综合征;WBC=白细胞。(仿Parks SI, Giannella R. Approach to the patient with acute diarrheas. Gastroenterol Clin North Am, 1993;22:483-497.)

## 急性感染性腹泻的治疗

治疗腹泻可以是对症性的(补液及止泻剂),亦可为特异性(抗微生物治疗)。由于急性腹泻的死亡是脱水所致,故确定脱水程度和补偿液体与电解质损失,是治疗的重要原则。脱水严重的病人,应静注Ringer乳酸液或盐水,必要时酌加$K^+$及$NaHCO_3$。神志清晰病人,可由口服补液。轻至中度脱水时,婴儿和儿童可按50~100 mL/kg液量,以4~6小时口服补液,成人可按1000 mL/h的速度饮用。以葡萄糖为主的口服溶液在补液上虽是有效的,但可能会使腹泻加剧。与此不同,以米汁为基础的口服补液则可使霍乱病人的腹泻减轻,因为它能消化为很多葡萄糖单体,有助于肠分泌液的吸收。●但在减少非霍乱性腹泻病人的便量上,疗效可能较差。脱水得到补偿后,可按粪便流失量加不显性损失量继续饮用,直至腹泻停止。

次水杨酸铋(bismuth subsalicylate, Pepto-Bismol)治疗细菌性感染性腹泻,安全有效,而白陶土-果胶(kaolin-pectin)制剂则只有微效。由于肠运动麻痹可使感染性病原体移生或侵袭更为加剧,而且有证据显示应用影响肠管运动的药物,可使微生物排出时间延长,因此无论阿片类还是抗胆碱能药皆不宜用于感染性腹泻。但洛哌丁胺(loperamide)对急性及旅游者腹泻,既能收效亦属安全,只要不是用于痢疾病人(高热、脓血便)。同时配合有效抗生素治疗,收效尤佳。肠脑啡肽酶抑制剂消旋卡多曲(racecadotril)有抗分泌作用而对肠运动无麻痹作用,治疗儿童●和成人●腹泻有效。抗焦虑药及止吐药能减轻不适感,提高病人对症状的耐受程度,安全可用。

有些食物和食品衍生物(绿色香蕉,●果胶〈抗淀粉酶淀粉,amylase-resistant starch〉,锌●)可使儿童的

腹泻量减少,病程缩短。不吸收性抗淀粉酶淀粉在结肠中代谢为短链脂酸,能促使液体吸收。补锌能有效防止营养不良儿童的腹泻复发。●但长期补锌,可能发生铜缺乏。

益生菌(probiotics)是人体非致病性活微生物,对人健康有益。它们大多是乳酸杆菌。口服补液剂中,加入乳酸杆菌 GG(*Lactobacillus GG*),可使急性腹泻(特别是轮状病毒感染时)儿童的腹泻病程缩短。●乳酸杆菌 GG 和其他微生物如罗伊乳杆菌(*L. reuteri*),屎肠球菌(*Enterococcus faecium*),嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*),嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*),双歧杆菌(*bifidobacteria*)等,也能有效防止儿童抗生素相关性腹泻。但对成人急性感染和抗生素相关性腹泻疗效如何,还不是很清楚。现在有些商品中只含死菌,未必有效。

有些感染性腹泻应以抗生素治疗,它们是:志贺菌病,霍乱,旅游者腹泻,假膜性结肠炎,寄生虫侵染,性传播疾病等。病毒性腹泻和隐孢子虫病一般无需抗生素治疗,因为用亦无效。大肠杆菌血清型 O157: H7目前也不主张用药,因为现有抗生素似皆无益,而并发症(溶血-尿毒综合征,hemolytic-uremic syndrome)发生率则可因抗生素治疗而增高。但免疫抑制病人,有人造瓣膜、血管及其他矫形器材病人,先天性溶血性贫血病人(特别是涉及沙门菌病时),以及极度年幼或高龄的病人,无论其感染性腹泻病因为何,皆应治疗。

临床医师应等待便培养结果,引导特异治疗(第323章),但喹诺酮类药物(fluoroquinolones)如环丙沙星(ciprofloxacin),仍不失为首选药物。如临床表现提示弯曲菌,应加用红霉素。复方新诺明(TMP-SMZ)为二线治疗药物。

## 医院腹泻

腹泻是住院病人和慢性病疗养所休养员居第一或第二位的最常见院内病变。粪便嵌塞和用药都是常见病因。含镁轻泻剂和抗酸剂、硫酸盐及磷酸盐轻泻剂、乳果糖等,可致渗透性腹泻。秋水仙碱、考来烯胺、新霉素和对氨基水杨酸损害肠上皮细胞,干扰胆盐结合,可致吸收不良。放射治疗和金剂之类药物,能引起肠管炎症和腹泻。任何液态药物配方皆可能引起腹泻(酏剂腹泻,elixir diarrhea),因为山梨醇(sorbitol)含量甚高(甜化酏剂),经饲管注入液态药物,每日进入的山梨醇可达 20 g 以上。肠饲(enteral feeding)是腹泻的一项重要而所知甚少的原因(第229章),特别是用于危重病人时,可能以此而发生腹泻。胃肠运动功能失常、肠通透性增加和肠饲配方中钠含量较低,都是可能的诱因。治疗可用果胶(pectin)或洛哌丁胺(loperamide)(如无禁忌),除非便量超过 1 L,无需以此停止管饲。

精神病院和疗养院中,感染性腹泻发生率甚高(如出血性大肠杆菌和艰难梭菌感染)。急症医院中,感染性腹泻(多为艰难梭菌所致)亦甚常见,院内感染 20% 以上皆属此菌,在儿科病房和重症监护室中,发生率亦仅次于呼吸道感染。但沙门菌、志贺菌及寄生虫所致院内感染已极罕见,故至少对住院 3 日后发生的腹泻,如病人无中性粒细胞减少、HIV 感染或肠道感染征象,或年逾 65 岁另有并存疾病,无需把这类病原列为常规检查项目(改良 3 日原则)。免疫抑制病人易发院内腹泻,特别是病毒感染(轮状病毒、星状病毒、腺病毒、柯萨奇病毒等)。

癌症化疗和放疗时急性轻度腹泻发生率极高,有些药物如安吖啶(amsacrine)、阿扎胞苷(azacitidine)、阿糖胞苷(cytarabine)、放线菌素 D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、阿霉素(doxorubicin)、氟尿苷(fluxuridine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)、氨甲蝶呤(methotrexate)、普卡霉素(plicamycin)、伊立替康(irinotecan; CPT-11)等,致泻率几近 100%。白介素-2 治疗和 5-氟尿嘧啶加亚叶酸(leucovorin)联合治疗,是剧烈水泻的常见原因。目前对化疗和放疗所致腹泻的治疗仍为对症性,包括洛哌丁胺和非类固醇抗炎药(NSAID)等。腹泻严重者,奥曲肽(octreotide)治疗可能有效。

## 赛跑者腹泻

剧烈运动者特别是女子马拉松长跑和三项全能选手中,约 10% ~25% 发生食欲不振、烧心、恶心呕吐、痉挛性疼痛、尿急和腹泻等症状。赛跑者腹泻的病理生理机制仍未洞悉,可能与缺血时肠促分泌素(intestinal secretogogues)或激素的释出有关。对此很多运动员皆以洛哌丁胺及 NSAID 预防,是否有效尚未明确。

# 慢性腹泻

慢性腹泻病人,检查目的是尽快以费用不高的方法,做出确切诊断(图141-3)。约25%~50%病例通过周密病史及体检,即能得其真相。增加粪便培养和检查虫卵与寄生虫,测定粪便脂含量和可屈性乙状结肠镜检查及活检,可使诊断率增加至75%左右。其余25%严重或性质不明的慢性腹泻,可能需住院深入检查。

## 长期持续性和顽固性感染性腹泻

便培养和检查,可能发现成人发生顽固性感染性腹泻的常见病原,如致肠病性(肠贴附性)大肠杆菌、贾第虫、内阿米巴、隐孢子虫、气单胞菌、肠结肠炎耶

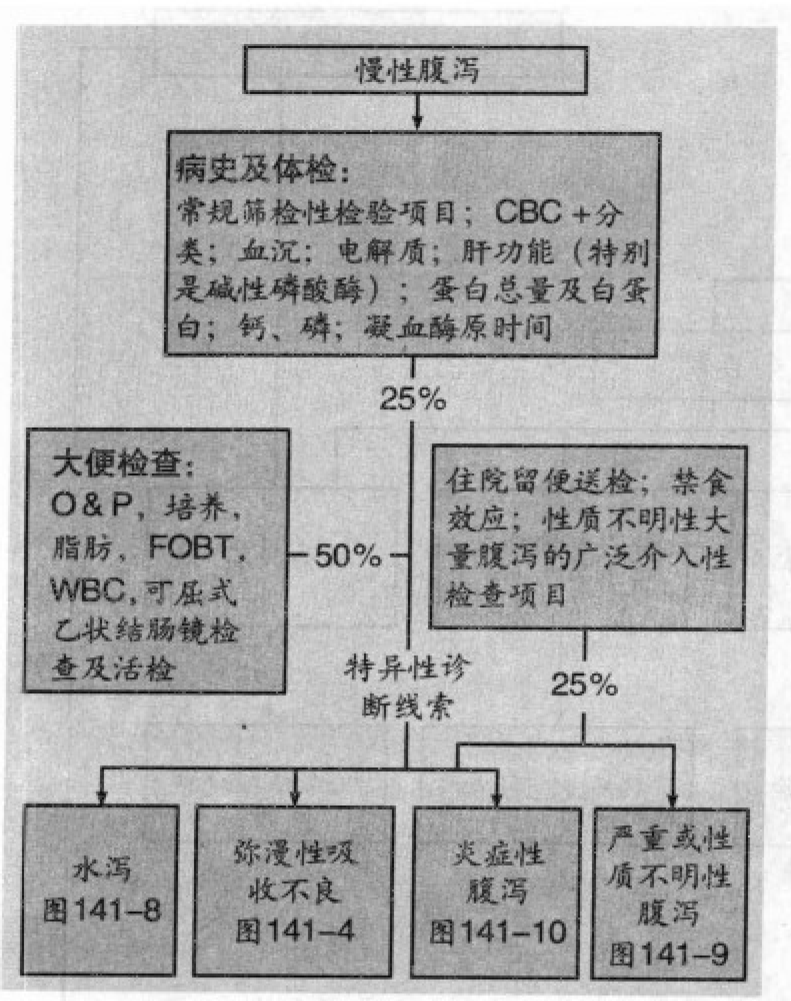



图141-3 慢性腹泻的检查途径。CBC=全血细胞计数;O&P=虫卵及寄生虫;FOBT=大便隐血试验;WBC=白细胞。(仿 Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al(eds). Textbook of Gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.)

**表141-3**

**吸收不良的病因**

**影响混合的情况**
- 胃部分切除及胃空肠吻合术
- 胃改道术

**影响脂肪分解的情况**
- 慢性胰腺炎
- 胰腺癌
- 先天性胰功能减退
- 先天性共脂肪酶缺乏
- 胃泌素瘤

**影响胶粒形成的情况**
- 严重慢性肝病
- 胆汁淤积性肝病
- 细菌增生
- Crohn病
- 回肠切除
- 胃泌素瘤

**影响黏膜吸收的情况**
- 先天性、原发性及继发性乳糖酶缺乏
- 先天性肠激酶缺乏
- 血β脂蛋白缺失症
- 贾第虫病
- 乳糜泻
- 热带口炎性腹泻
- 血丙种球蛋白缺失症
- 淀粉样变性
- AIDS相关性(感染,肠病)
- 放射性肠炎
- 移植物抗宿主病
- Whipple病
- 嗜酸粒细胞性胃肠炎
- 巨幼红细胞性肠病
- 胶原性口炎性腹泻
- 溃疡性空肠炎
- 淋巴瘤
- 细菌增生
- 短肠综合征
- 肥大细胞病

**影响营养素转运的情况**
- 先天性肠淋巴管扩张
- 淋巴瘤
- 结核病
- 缩窄性心包炎
- 重度充血性心力衰竭

**吸收不良发生机制不详的情况**
- 甲状旁腺功能不全
- 肾上腺功能不全
- 甲状腺功能亢进
- 类癌综合征

AIDS=获得性免疫缺陷综合征。

尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)等。如未发现这类病原体,可能要以甲硝唑或复方新诺明(TMP-SMZ)试为治疗。返回的旅游者中,约3%发生持续性感染性腹泻历时3~4周以上,如TMP-SMZ及氟喹诺酮类治疗未能收效,应再试用四环素或甲硝唑。

在确诊感染性腹泻后,约25%病人有腹痛、腹胀、便意急迫、大便不净和6个月以上稀便史等症状。这种由感染性腹泻诱发的肠激惹综合征,亦称Brainerd腹泻。为一延续甚久常甚严重的腹泻,其引发微生物尚待鉴定。有些病人考来烯胺治疗有效。

在热带观光虽仅1~3月,亦可能发生热带口炎性腹泻(tropical sprue)(见后文)。发展中国家婴儿和儿童有一种严重的感染性腹泻后综合征(postinfectious diarrhea syndrome),为顽固性重型腹泻,发达国家的婴儿和儿童则有一较轻型表现(肠炎后综合征)。重型病例可致营养不良和死亡(死亡率可达50%)。轻型病例治疗可剔除膳食中乳糖,重型病例则需完全胃肠道外营养。甲硝唑、四环素、复方新诺明(TMP-SMZ)和叶酸治疗可能也有帮助。

## 吸收不良综合征

很多疾病、药物和营养产物,都可因影响腔内消化、黏膜吸收或营养物向体循环的发送而引起吸收不良(malabsorption)(图141-4,表141-3,表141-4)。膳

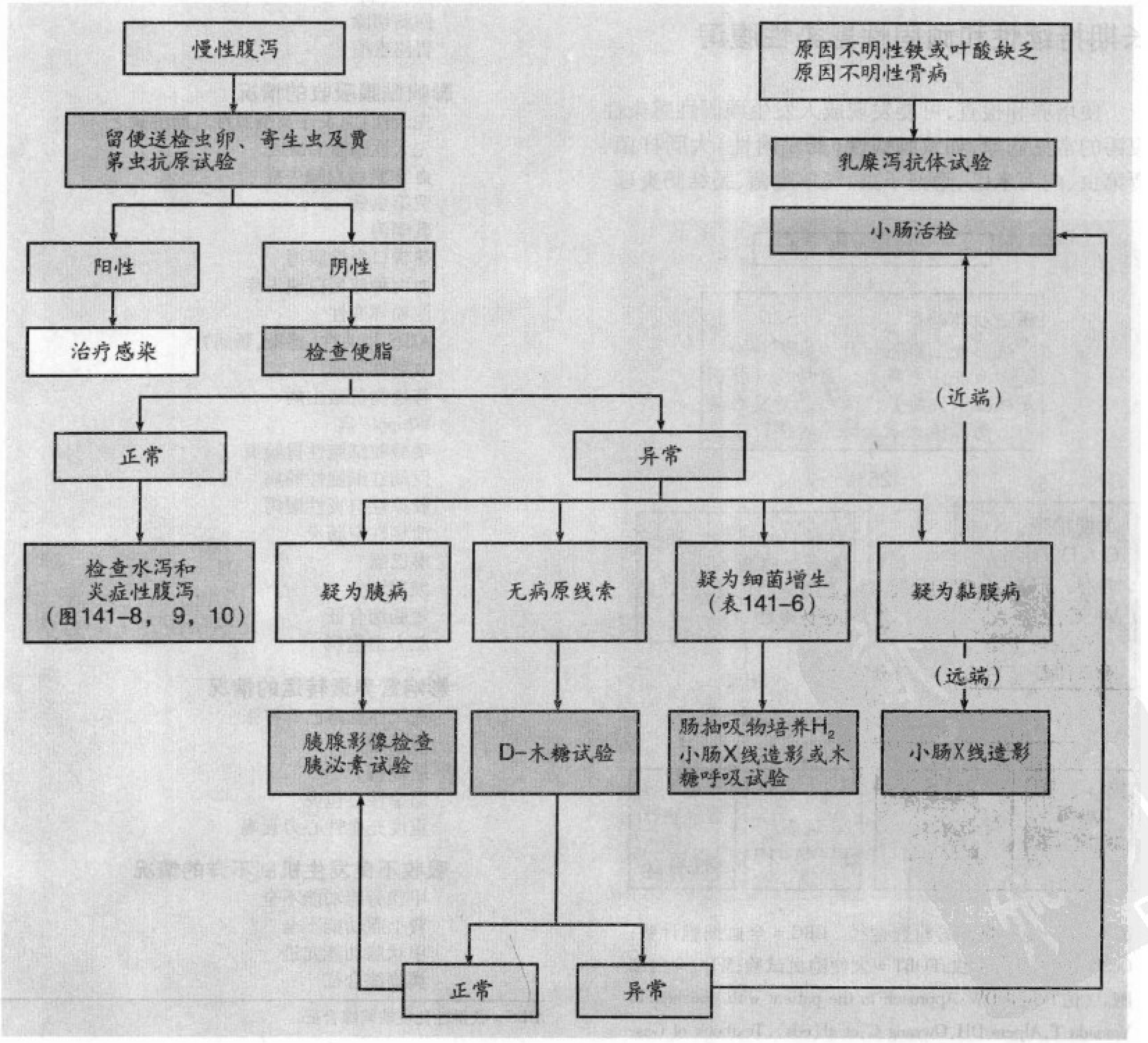



**图 141-4** 吸收不良诊断步骤。

表 141-4

影响营养素吸收的药物和食物成分

| 药物 | 机制 | 营养素吸收不良 |
| --- | --- | --- |
| 考来烯胺 | 胆汁盐结合剂 | 铁和钴胺 |
| 高纤维、植酸 | 螯合剂 | 铁、钙、镁 |
| 四环素 | 螯合剂 | 钙 |
| 抗酸剂 | 螯合剂 | 钙,磷酸盐离子 |
| 蔗糖多酯 | 不吸收性脂(亲脂体) | 脂溶性维生素 |
| 奥里司特 | 脂酶抑制剂 | 脂肪,脂溶性维生素 |
| 甲福明(二甲双胍) | 机制不明 | 葡萄糖,钴胺,叶酸 |
| 阿卡波糖 | 肠α葡萄糖苷酶竞争性抑制剂 | 糖类 |
| 秋水仙碱 | 膜运输改变? | 糖类,脂肪,钴胺 |
| 新霉素 | 蛋白合成抑制剂<br>结合胆汁盐 | 糖类,脂肪,蛋白 |
| 氨甲蝶呤 | 绒毛变钝 | 糖类,脂肪,蛋白 |
| 苯妥英钠 | 叶酸吸收减少 | 叶酸 |
| 柳氮磺胺吡啶 | 抑制叶酸水解酶<br>抑制叶酸载体? | 叶酸 |

奥来特拉 = olestra;奥里司特 = orlistat。

食中脂肪是最难吸收的营养素。因为它在肠腔的液态环境中很难溶解,而其同化则与消化、吸收和转运各环节息息相关。因此脂肪泻(steatorrhea)(粪便中脂肪过多)是吸收不良的突出特征,检查便脂,成为吸收不良的最佳筛检项目。但吸收不良并非都有腹泻发生。像维生素和矿物质缺乏的临床症候,也可在并无腹泻的情况下出现(表 141-5)。进一步检查以证实吸收不良的存在,进而作出特异性诊断,周密病史至关重要(图 141-4)。治疗目的就是矫治内在基础病变,补充水、电解质和营养缺失。

## 影响腔内消化的情况

营养素的消化和吸收,大多是在小肠进行的(图 141-5)。胰腺分泌的蛋白酶如胰蛋白酶原(trypsinogen),糜蛋白酶原(胰凝乳蛋白酶原,chymotrypsinogen),弹性蛋白酶原(proelastase),羧肽酶原(procarboxypeptidase)等,都是腺泡细胞分泌的灭活形式的酶。胰蛋白酶原被十二指肠刷缘肽酶即肠肽酶(enteropeptidase)(肠激酶,enterokinase)分解为胰蛋白酶(trypsin),就能把其余胰蛋白酶原和蛋白酶分解为活性形式。胰管细胞分泌的碳酸氢盐在小肠腔中对酸的中和作用,也有重要生理意义,因为胰酶活力和胆盐胶粒形成(micelle formation)作用,都以腔内 pH 6~8 时最佳。

糖类和膳食中的大多数蛋白质都是水溶性的,能被胰酶迅速消化。膳食中的脂类大多是水溶性的,如

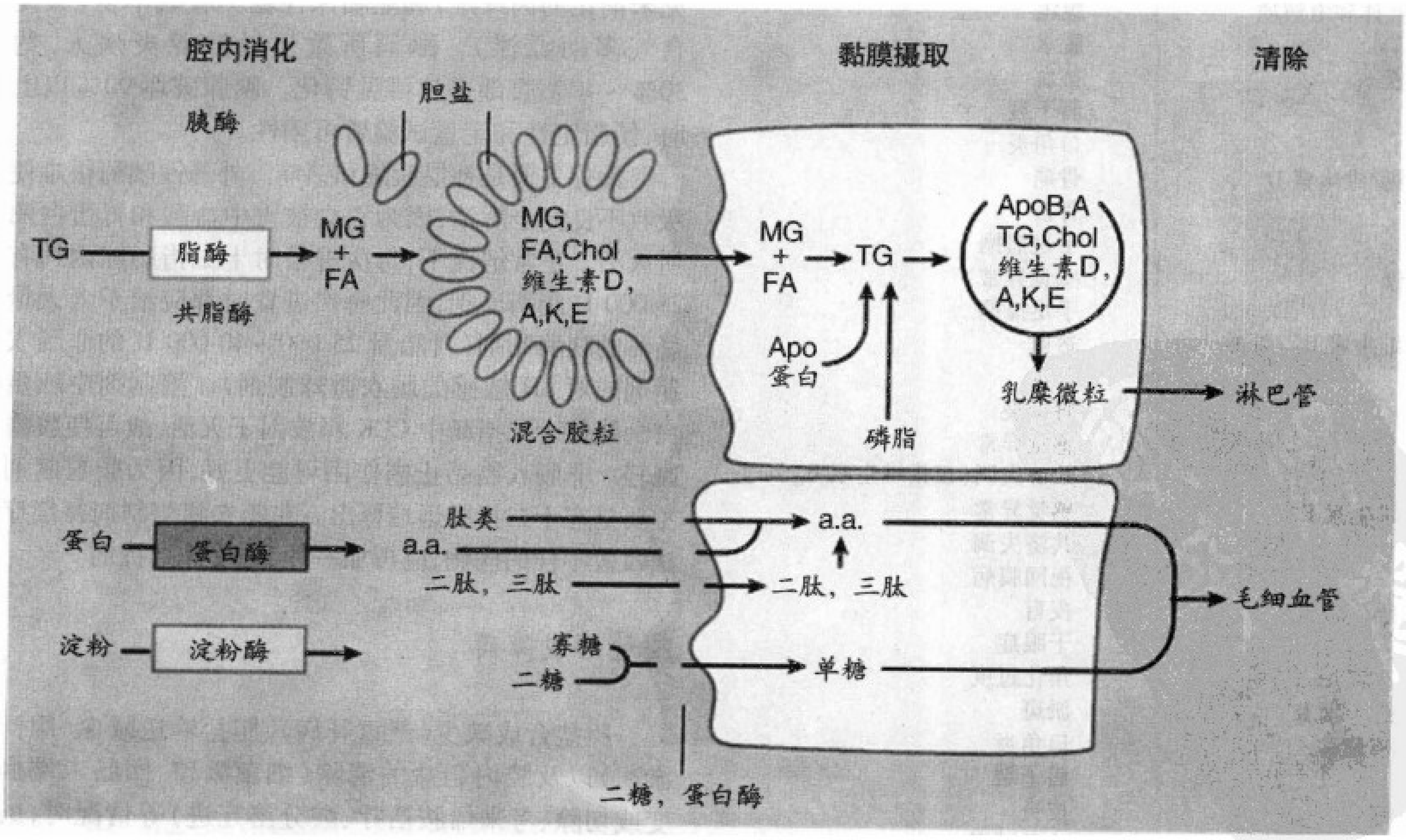



图 141-5 膳食中脂肪、蛋白和糖类在肠中的消化和吸收过程。TG = 甘油三酯;a. a. = 氨基酸;MG = 甘油单酯;FA = 脂肪酸;Chol = 胆固醇;Apo = 载脂(蛋白)。

长链甘油三酯,胆固醇,磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine)(卵磷脂,lecithine)和脂溶性维生素,必须先经脂解成为混合性胶粒,才能越过肠黏膜而被吸收。胰脂酶在有辅因子共脂酶(colipase)存在的情况下,把长链甘油三酯分解为脂酸和甘油单酯。脂解产物与胆盐和磷脂相互作用,形成混合胶粒,其疏水核心则掺入到胆固醇和脂溶性维生素(D,A,K,E)中。

### 混合障碍

部分胃切除及胃空肠吻合术(Billroth Ⅱ式吻合)之类手术所致解剖异常时,胆汁和胰液释人的部位,远离胃食糜进入空肠处。这样的紊乱即可导致脂肪分解障碍,胶粒形成障碍,而使脂肪吸收不良。在空肠中通过迅速,亦可使营养素吸收不良。有此情况的人,其手术吻合的解剖变异,亦有利于细菌繁殖。

**表 141-5**

**营养素和水、电解质吸收不良的临床影响**

| 营养素吸收不良 | 临床表现 |
|---|---|
| 蛋白质 | 消瘦 |
| | 水肿 |
| 糖类和脂肪 | 腹泻 |
| | 腹部痉挛性疼痛和胀气 |
| | 体重减轻/生长迟缓 |
| 液体和电解质 | 腹泻 |
| | 脱水 |
| 铁 | 贫血 |
| | 唇干裂 |
| | 口角炎 |
| 钙/维生素 D | 骨痛 |
| | 骨折 |
| | 手足搐搦 |
| 镁 | 感觉异常 |
| | 手足搐搦 |
| 维生素 $B_{12}$/叶酸 | 贫血 |
| | 舌炎 |
| | 唇干裂 |
| | 感觉异常 |
| | 共济失调(仅指维生素 $B_{12}$) |
| 维生素 E | 感觉异常 |
| | 共济失调 |
| | 视网膜病 |
| 维生素 A | 夜盲 |
| | 干眼症 |
| | 角化过度 |
| 维生素 K | 淤斑 |
| 核黄素 | 口角炎 |
| | 唇干裂 |
| 锌 | 皮炎 |
| | 味觉减退 |
| 硒 | 心肌病 |
| 必需脂肪酸 | 皮炎 |

### 脂肪分解障碍

胰脂肪酶缺乏可能为先天性此酶缺失,亦可为胰腺破坏,如由于酒精性胰腺炎、囊状纤维化(cystic fibrosis),胰腺癌等原因。胃酸分泌过多(如 Zollinger-Ellison 综合征)时,胰脂酶亦可变性。

**慢性胰腺炎**(第 145 章)是胰功能减退和脂肪分解障碍的最常见病因。美国的慢性胰腺炎,以酗酒所致者最为常见,而世界各地则以热带(营养性)胰腺炎居多。胰腺破坏须达 90% 以上,才会发生脂肪吸收不良。患者一般皆有脂便(便脂含量 >30 g/d)、腹痛和糖尿病等征象,但也有些病人只有糖尿病而无胃肠症状。如有体重减轻,一般皆因患者节食以防腹痛及腹泻,确因吸收不良所致者较少。慢性胰腺炎所致脂肪吸收不良,一般都会出现大量含脂大便。稀便则不常见,因为未消化甘油三酯形成的乳浊大滴渗透性甚微,不像脂肪酸,不能促使结肠分泌水和电解质。脂溶性维生素缺乏则甚罕见,也许是由于胃和残遗胰脂酶生成的脂肪酸,尚能形成一些胶粒。胰功能减退时,糖类和蛋白吸收不良的临床症候也很少见。但如病变严重,仍可出现亚临床性蛋白吸收不良(便中可见未消化的肉纤维)和亚临床性糖类吸收不良(大便含气多而漂浮)。酗酒所致慢性胰腺炎病人,约 30% ~40% 腹部平片可见钙化。胰腺破坏 90% 以上时,便脂定性和定量试验皆可阳性。

治疗主要是补偿胰酶和镇痛。外源性胰酶很难使吸收不良完全矫治,因为它会被胃中盐酸和胃蛋白酶所灭活。正常情况下,每次进餐时十二指肠腔内约有 28 000 U 脂酶出现,因此每次进食时都应给予含大量脂酶的胰酶制剂(含脂量 25 000 ~40 000 U 的非肠衣制剂或对 pH 敏感的肠衣微球制剂)。酶制剂中胰蛋白酶能使十二指肠中 CCK 释放因子灭活,故可使腹痛减轻。非肠衣制品止痛作用可能更好,因为肠衣制剂主要是在十二指肠远端释出。非肠衣胰酶制剂补偿疗法收效不佳的病例,应再加一种 $H_2$ 受体拮抗剂。

### 胶粒形成障碍

胆盐合成减少(严重肝病)、胆盐输送减少(胆汁淤积)以及腔内胆盐的清除(细菌繁殖、回肠末端病变或切除、考来烯胺治疗、酸分泌亢进)等情况时,肠腔中胆盐浓度可能减至胶粒形成所需关键水平(5 ~15 mM)以下。胶粒形成障碍所致脂肪吸收不良,一

般不像胰脂酶缺乏时那样重,也许是由于脂肪酸和甘油单酯尚能形成板片结构,还能在一定程度上被吸收。但脂溶性维生素(D,A,K,E)吸收不良则可极明显,因为它们吸收必须形成胶粒。

### 胆盐合成及发送减少

胆汁淤积性肝病和胆管梗阻时,可能发生吸收不良。临床吸收不良的后果,常见于原发性胆汁性肝硬化的妇女,因为她们病程迁延甚长。这些人虽可以脂肪泻出现,但仍以骨病最为常见。骨质疏松(osteoporosis)比骨硬化(osteomalacia)常见。但其骨病原因则欠明晰,常与维生素 D 缺乏无关。治疗为补钙(及维生素 D,如已确知缺乏)、负重运动(weight-bearing exercise)和激素疗法。

### 肠道细菌增生

健康者由上段小肠腔只能培养到少量乳杆菌、肠是由于未吸收糖类的渗透负荷和未吸收脂酸刺激结肠分泌。老人和有诱发球菌、革兰阳性需氧菌和兼性厌氧菌。运动和胃酸是使小肠上段细菌保持很低数量的重要因素。任何能造成结肠腔内容局部停滞或再循环的情况,都可使小肠出现以"结肠"菌丛(大肠菌类〈coliforms〉以及拟杆菌〈*Bacteroids*〉和梭菌〈*Clostridium*〉之类厌氧菌)为主的增生局面(表 141-6)。厌氧菌释出胆酰-脱酰胺酶(cholyl-amidase),分解胆盐而使胶粒形成障碍。非结合胆盐因 pKa 较高,在小肠上段正常 pH 6~7 的情况下,更易以质子形式(protonated form)存在,更可被动吸收。因此肠腔中胆盐浓度减低,可降至胶粒关键浓度以下,而使脂肪及脂溶性维生素吸收不良,广泛性细菌增生时,还可发生维生素 $B_{12}$ 缺乏和糖类吸收不良。厌氧菌摄入维生素 $B_{12}$,释出蛋白酶,而使刷缘双糖酶降解。乳糖酶是双糖酶,正常存量即低,故首先受累。厌氧菌虽消耗维生素 $B_{12}$,却能合成叶酸。因此细菌增生者血清维生素 $B_{12}$ 水平常减低,而叶酸水平则仍正常或增高,这点也有助于细菌增生与热带口炎性腹泻(tropical sprue)的鉴别:后者由于黏膜吸收差,维生素 $B_{12}$ 和叶酸一般都是减低的。

**表 141-6**

**能造成细菌增生的异常情况**

- **结构性**
  - 手术性
    - 胃空肠吻合术后输入袢功能失常
    - 回盲瓣切除
    - 手术袢(端对侧吻合术)
  - 解剖性
    - 十二指肠和空肠憩室
    - 梗阻
      - 狭窄(Crohn 病,放射性肠炎)
      - 粘连(手术后)
    - 胃空肠结肠瘘
- **动力性**
  - 硬皮病
  - 糖尿病
  - 特发性假性梗阻
- **低酸症**
  - 获得性免疫性胃酸缺乏综合征
  - 萎缩性胃炎
  - 质子泵抑制剂
  - 治疗消化性溃疡病的胃酸减低手术
- **其他**
  - 免疫缺陷状态
  - 胰腺炎
  - 肝硬化

细菌增生者可出现腹泻、腹部痉痛、胀气、体重减轻以及维生素 $B_{12}$ 和脂溶性维生素缺乏等症候。水泻病因者,应想到细菌增生的诊断(表 141-6)。但小肠抽吸物培养 $>10^5$ 菌落形成单位/mL,仍为诊断的过硬指标。敏感度和特异性与肠培养相当或更胜之的非介入性试验是[$^{14}$C]D-木糖呼吸试验;维生素 $B_{12}$ 水平低的人,抗生素治疗前后各做一次 Schilling 试验,当可作出诊断(表 141-7)。

治疗目的是尽可能矫治结构或动力性缺陷,清除滋生细菌,提供营养支持。减酸剂则不用为宜。抗生素治疗尽可能根据培养结果,但亦可做经验性治疗。四环素 250~500 mg 口服每日 4 次,亦可选用一种对需氧菌和肠厌氧菌皆有效的广谱抗生素(环丙沙星〈ciprofloxacin〉口服 500 mg 每日 2 次,阿莫西林/克拉维酸〈amoxicillin/clavulanic acid〉口服 250~500 mg 每日 3 次,头孢氨苄〈cephalexin〉口服 250 mg 每日 4 次,加甲硝唑〈metronidazole〉250 mg 每日 3 次),疗程应达 14 日。小肠动力性病变可用促动药如甲氧氯普胺(metoclopramide)10 mg 每日 4 次,西沙必利(cisapride)10~20 mg 每日 4 次,或红霉素(erythromycin)250~500 mg 每日 4 次,但常难收效。硬皮病患者可用奥曲肽(octreotide)50 μg 皮下注射,每日一次,改善肠管运动,减少细菌繁殖。如结构性或动力性病变未能矫治,就可能发生营养不良以及维生素 $B_{12}$ 和脂溶性维生素缺乏。这些病人可能要轮换抗生素进行周期性治疗(每 4~6 周用药 1 周),以防细菌增生局

**表 141-7**

**吸收不良的检测试验***

| 吸收通用试验 | 说明 |
|---|---|
| 便脂定量试验 | 为脂肪吸收不良各项试验中的金标准检测项目。留便前 2 日和留便期间，患者须用高脂食谱。正常在高脂膳食下，便脂排出应 <7 g/24 h。边缘性改变(8 ~ 14 g/24 h)可见于分泌性或渗透性腹泻时，尚非吸收不良所致。但如脂肪摄入量不足，可能出现假阴性结果。留便前如曾用矿油轻泻剂或直肠栓剂，则可能出现假阳性结果 |
| 便脂定性试验 | 便样苏丹染色，检查便脂。如每中倍(40×)视野出现大量脂肪小滴，即为阳性。此试验有赖于充分摄入脂肪(100 g/d)。脂肪吸收不良 >10 g/24 h 时，此法检测敏感性(90%)和特异性(90%)均高。但便脂在 6 ~ 10 g/24 h 时敏感性下降 |
| D-木糖试验 | 为小肠黏膜吸收试验，用于黏膜吸收不良和胰腺功能不全所致吸收不良的鉴别。口服 D-木糖(25 g/水 500 mL)后，收集 5 h 尿液测定 D-木糖排出量。正常 5 h 尿中 D-木糖排出量 >4 g。细菌增生时，肠腔细菌对 D-木糖的代谢，试验亦可阳性。肾衰竭、腹水和留尿不足时可能出现假阳性结果。测定 1 h 和 3 h 血水平，可使敏感性提高。轻度和局限性黏膜病变时试验结果可能正常 |
| 氢呼吸试验 | 最宜于乳糖酶缺乏的诊断。测定基础呼吸氢水平后，口服乳糖(1 g/kg)。细菌发酵是哺乳类动物的 $H_2$ 唯一来源。未吸收乳糖有利于结肠细菌生长，而使呼吸 $H_2$ 增多。摄入乳糖后(3 ~ 6 小时内)氢呼吸出现晚期高峰(>20 ppm)，提示乳糖吸收不良。其他糖类(如蔗糖，葡萄糖，果糖等)吸收亦可作出检查 |
| **吸收不良的特异检查** | |
| ***胰功能检查*** | |
| 胰泌素试验 | 为胰功能试验中的金标准检测项目。须以双腔管做十二指肠插管，测定静脉注射胰泌素后胰液分泌反应。可测定 $HCO_3^-$ 和胰酶。为胰功能的敏感试验，但操作繁多，且为介入性 |
| 便弹性蛋白酶-1 试验 | 留便测试胰功能。诊断中至重度胰功能不全，敏感性与胰泌素激发试验相当。特异性高于便糜蛋白酶试验。但用于轻度胰功能不全时不可靠。大便量多和肠黏膜病时可得假阳性结果 |
| ***检查细菌增多*** | |
| 小肠抽吸物定量培养 | 检查细菌增生的金标准项目。空肠 >$10^5$ 菌落形成单位提示细菌增生。须用特异性厌氧取样法，迅速作厌氧和需氧性平皿接种，注意防止口咽污染。局灶性空肠憩室和增生位于抽吸部位远端时可得假阴性结果 |
| 氢呼吸试验 | 50 g 葡萄糖呼吸试验对小肠中大肠菌量 $10^5$ 的敏感性为 90%。细菌增生时，由呼吸排出的氢增多。呼出氢 >20 ppm 的早期(2 h 内)高峰提示细菌增生 |
| ***检查黏膜病*** | |
| 小肠活检 | 高度怀疑小肠病时的特异诊断法。须取样数份(4 ~ 5 份)以提高诊断功效。十二指肠远端取样活检，一般即可作出诊断，偶须肠镜做空肠活检。有些病变可由小肠活检作出特异诊断，如肠感染，Whipple 病，血中 β 脂蛋白缺失，血丙种球蛋白缺失，淋巴管扩张，淋巴瘤，淀粉样变性等。有些病变如乳糜泻和热带口炎性腹泻时，活检所见虽很典型，但须治疗收效后才能作出诊断 |
| 通透性检查 | 检查黏膜完整性。这些试验用于小肠的筛检和诊疗随访，很被看好。方法是口服不吸收性标志物(如甘露醇/乳果糖或乳果糖/$^{51}$Cr-EDTA)，测定尿排出量。但目前还是研究性项目 |
| ***检查回肠功能*** | |
| Schilling 试验 | 维生素 $B_{12}$ 吸收试验。先做第Ⅰ部分，必要时继做第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ部分<br>第Ⅰ部分：先予饱和量维生素 $B_{12}$(1 mg IM)，再口服放射性氰钴胺(0.5 ~ 2 μg)。由于钴胺通过回肠细胞甚慢(原因不详)，故须留 24 小时尿送检。除膳食性缺乏和食物－钴胺吸收不良者外，一切维生素 $B_{12}$ 缺乏者此部分试验皆不正常<br>第Ⅱ部分：以内因子重复试验，区分内因子缺乏和其他病因性维生素 $B_{12}$ 吸收不良<br>第Ⅲ部分：以胰酶重复试验，用以检查胰功能不全，此时因外源性酶使氰钴胺从 R 蛋白释出而使 Schilling 试验恢复正常<br>第Ⅳ部分：以抗生素重复试验。第Ⅰ、Ⅱ部分测试结果低时，抗生素 5 日疗程后复查，即可区分细菌增生与回肠病 |

*表中所列项目，不是都有条件随时进行。高度怀疑某一病变时，应深入追查，以求得最大诊断效果。有些病例只需经验性治疗。如各方面表现皆称健康的人乳糖耐受不良，只需从膳食中剔除乳糖，无需另做其他检查。

面的再现。如需补充热量，应用中链甘油三酯，因其吸收不依托胶粒形成。还应考虑每月一次维生素 $B_{12}$ 治疗，配合维生素 D、A、K、E 和钙的补充。

### 回肠病变或切除

回肠末端病变最常见原因是 Crohn 病(此病亦可

导致肠切除),另亦可能由于放射性肠炎、热带口炎性腹泻、结核病、耶尔森菌感染以及特发性胆盐吸收不良等,皆可造成胆盐在结肠的流失。

胆盐吸收不良的临床后果,直接与回肠末端病变或切除长度有关。成人回肠病变或切除长度在100 cm以下,将因未吸收胆盐刺激结肠分泌而发生水泻。脂肪吸收则仍正常,因为胆盐流失已为肝脏合成增加所补偿,故胶粒仍能形成。这类患者治疗可用考来烯胺(2~4 g早、午、晚饭时服用)。回肠病变或切除超逾100 cm时,结肠中胆盐流失已非肝脏提高合成所能补偿,故胆盐储备枯竭,胶粒形成障碍,而有腹泻及脂泻发生。治疗应包括低脂膳食、注射维生素 $B_{12}$、膳食补钙以及补充多种维生素和矿质。腹泻可用制动剂。患者应筛检脂溶性维生素缺乏(维生素A、E、25-(HO)维生素D)、凝血酶原时间和骨病(骨密度、血清钙、甲状旁腺功能)等。

慢性胆盐流失和脂肪吸收不良有3种长期并发症,即肾结石、骨病(骨质疏松和骨硬化)和胆结石。结肠吸收游离草酸盐过多,可以形成草酸盐肾石。由于未吸收脂酸与腔内钙结合,不能再与草酸结合,故有游离草酸盐生成。采用低脂、低草酸盐膳食、补充钙剂,有时可以避免肾内草酸盐结石的发生。骨病是由于胶粒形成障碍,致使维生素D吸收减少,如能全年接受良好日照,可使此并发症减少。易感者应补充维生素D和钙剂,但需注意监测维生素D水平和尿钙排出,因为维生素D过多亦有毒性。胆石形成机制尚未明了,最常见的是色素性胆石。

## 影响黏膜吸收的情况

营养素在小肠各处都能被吸收,但铁、叶酸和胆盐、钴胺例外,铁与叶酸主要在十二指肠和空肠近端吸收,而胆盐与钴胺只能在回肠远端吸收。黏膜摄取营养的效能,受以下因素影响:绒毛吸收细胞数,刷缘膜上功能性水解酶和特异性营养素运载蛋白的存在,通过时间(transit time)等。后者决定肠腔内容物与刷缘膜的接触时间,影响营养素跨越黏膜的摄取效能。

长链脂酸由脂酸转运蛋白FATP4运载,跨越绒毛上皮细胞的微绒毛膜,再合成为甘油三酯,并与胆固醇酯、脂溶性维生素、磷脂和载脂蛋白(apoproteins)结合,形成乳糜微粒(chymomicrons)。来自混合微胶粒的胆盐仍在肠腔,而由钠依赖性协同转运机制在回肠远端吸收。

寡糖(oligosaccharides)和较大的寡肽(oligopeptides)(胰酶消化产物)以及蔗糖和乳糖等,经绒毛上皮细胞刷缘膜中酶进一步水解后,再被吸收。虽然只有糖的单体(葡萄糖,半乳糖,果糖)能在上皮细胞顶膜吸收,但二肽和三肽也能迅速摄入细胞。Hartnup病和胱氨酸尿症时的氨基酸摄取缺陷,表现为肾脏和肠内中性及碱性氨基酸的吸收不良。但在肠内,这些氨基酸仍可以二肽和三肽的形式吸收,抵消原有缺陷。

水溶性维生素可在小肠各处迅速吸收。脂溶性维生素、钴胺和矿物质的吸收较难,因需形成微胶粒(维生素D,A,K,E),二价电荷(镁,钙,铁),或只能在肠内的特定部位吸收(铁,叶酸,钴胺)。钙的最佳吸收部位是小肠近端,为一维生素D依托性摄取过程。膳食中镁和体内由胆汁、胃液和胰液分泌的镁,也能在小肠各处吸收,但其机制仍未尽悉。亚铁由质子耦联金属铁运载蛋白(Nramp 2)转运至肠上皮细胞,该蛋白对 $Fe^{2+}$ 及其他二价阳离子($Zn^{2+}$,$Co^{2+}$,$Cd^{2+}$,$Ni^{2+}$,$Pb^{2+}$等)有特异性。盐酸溶解作用,能促进钙和非血红素铁的吸收。肠腔内某些化合物如草酸、植酸、长链脂酸等,与钙、镁结合,则可使其吸收减少。黏膜病严重及短肠综合征、粪中液体排出甚多的病人,可因内源性分泌作用而失镁。

叶酸(第175章,第231章)可由膳食摄入,也能由结肠中细菌产生。叶酸缺乏可能由于摄入不足,或为肠病或药物所致吸收不良。食物中叶酸是在小肠近端吸收的。小肠和结肠表达的还原型叶酸载体(RFC1),提示叶酸也可能在结肠和小肠中吸收。

钴胺(第175章,第231章)为高分子量水溶性分子,有一卟啉样咕啉环(corrin ring),中心有一钴原子。补充型因有一氰化基团与钴原子相连,故名氰钴胺(cyanocobalamin)即维生素 $B_{12}$。含动物蛋白的食品(如肉,海鲜,蛋,牛乳等)中,钴胺含量甚丰,故工业化国家钴缺乏很少为膳食不足所致,而是更多反映回肠中钴胺吸收障碍。后者可能由于内因子缺乏,小肠中厌氧菌增生大量消耗钴胺,或为回肠病变或切除所致。肝内有大量钴胺(2~3 mg),钴胺还能通过胆肝循环而由胆汁中回收,故每日流失的钴胺量实极有限(不过0.5~1 μg)。膳食中如无钴胺摄入,一般须经10~12年才会发生钴胺缺乏,但吸收不良综合征时,钴胺缺乏可以更快发生(2~5年)。如因胃酸缺失导致食物中钴胺吸收不良,口服氰钴胺即可治愈。

黏膜吸收不良可能是特异性(常为先天性)刷缘酶或营养素运载蛋白缺乏引起的,也可能为弥漫性病变伤及小肠黏膜,或须对小肠做切除或改道处理。这些广泛性吸收不良病引起的营养素吸收不良,决定于

肠损伤部位(近端、远端还是广泛性)和损伤程度。发生吸收不良的主要机制则是可供吸收的表面积减少。有些病变(感染,乳糜泻,热带口炎性腹泻,食物过敏,移植物抗宿主病〈GHVD〉等),病变特征是肠道炎症和绒毛低平,而有些病变则以溃疡形成(溃疡性结肠炎,NSAID)、浸润(淀粉样变性)或缺血(放射性肠炎,肠系膜缺血)为特征。

### 乳糖酶缺乏

获得性乳糖酶缺乏是糖类选择性吸收不良的最常见原因。除北欧后裔外,多数人都是在2岁前开始丧失乳糖酶活力的。乳糖酶缺乏流行率,以亚洲人、黑人和美洲土著人最高(85% ~100%)。大多数人的乳糖酶缺乏,都是该酶合成减少所致。但也有些人是由于乳糖酶的细胞内转运和糖基化缺陷。成人乳糖酶缺乏一般表现为吃奶或奶制品后发生气胀和腹泻,但体重不致减低。到达结肠后,细菌把乳糖代谢为短链脂肪酸、二氧化碳和氢气。短链脂肪酸随钠转运至结肠上皮细胞内,促进结肠内液体回收。如果它已超逾结肠对短链脂酸回收能力,就会发生渗透性腹泻(见“水泻”中“糖类吸收不良”部分)。

剔除膳食中乳糖的经验性治疗,如使症状缓解,或口服乳糖后做氢吸收试验,皆可诊断乳糖酶缺乏。很多肠病都能引起继发性可逆性乳糖酶缺乏,如病毒性胃肠炎,乳糜泻,贾第虫病,细菌增生等。

### 先天性肠肽酶(肠激酶)缺乏

肠肽酶(enteropeptidase)是刷缘蛋白酶,可使胰蛋白酶原裂解为胰蛋白酶,激起肠腔内胰蛋白酶活化的级联反应。先天性肠肽酶缺乏罕见,患者所有胰蛋白酶都不能活化,故有严重蛋白吸收不良。婴儿期间即有腹泻、生长滞后和低蛋白血症性浮肿等症候。

### 血中β-脂蛋白缺失症

肠上皮细胞基侧膜处乳糜微粒形成与胞吐作用(exocytosis),是脂类进入体循环所必需的。组装和分泌乳糜微粒所需蛋白之一,就是微粒体甘油三酯转运蛋白,而血中无β脂蛋白者,此蛋白亦有突变。有此病变的儿童,脂肪吸收不良,特别是可因维生素E缺乏而发生视网膜病和脊髓小脑变性(spinocerebellar degeneration)的严重后果。生化检查可见血浆脱辅基蛋白B、甘油三酯及胆固醇水平减低。膜脂异常则可引起红细胞“棘变”(acanthosis)(“锯齿状细胞”或“刺状细胞”〈burr cells〉)。肠活检可资诊断,特点为上皮细胞肿胀并有脂小滴。治疗为含中链甘油三酯的低脂食谱。中链脂肪酸易吸收,直接进入门脉循环,从而避开β脂蛋白缺失的血液缺陷。长链脂肪酸吸收不良,有时可致必需脂肪酸缺乏。患者常需补充大量脂溶性维生素,特别是维生素E。血载脂蛋白B基因突变(低β脂蛋白血症,hypobetalipoproteinemia)和细胞内乳糜粒潴留(Anderson病)的临床症候相似,但均较轻。

### 乳糜泻

乳糜泻(celiac disease)亦称成人型乳糜泻(celiac sprue)、非热带口炎性腹泻(nontropical sprue)及谷胶敏感性肠病(gluten-sensitive enteropathy),是某些有遗传素质(genetic predisposition)者因吃黑麦(rye)、小麦和大麦而发生的小肠炎症性改变。美国此症流行率按有典型胃肠症状人数而言,约为1:4500。但从筛查与乳糜泻有关的抗麦胶蛋白(antigliadin, AGA)、抗肌内膜抗体(antiendomysial antibodies, EMA)和抗组织转谷氨酰胺酶(anti-tissue transglutaminase, anti-tTG)等抗体情况看来,有些发生率要高出很多:北爱尔兰为1:122,欧洲约1:250,美国约1:133。发生乳糜泻的高危群体是患者一级亲属以及1型糖尿病和自身免疫甲状腺病者。诊断为肠易激综合征病人中,约10%有乳糜泻。

环境和遗传因素,都在乳糜泻的发生中起到重要作用。小麦谷胶的醇溶蛋白成分、麦胶蛋白以及黑麦与大麦中的类似醇溶谷蛋白(prolamins),对易感者都能激起肠内炎症。燕麦粉中醇溶谷蛋白含有丰富的谷氨酰胺(glutamine)而无脯氨酸(proline),并无毒性。有一种33聚体的肽,是α-麦胶蛋白的天然消化产物,在乳糜泻发生机制中可能起到重要作用。这种肽不会被肠刷缘蛋白酶最终消化,含有3个过去已被鉴定的抗原表位(epitopes)。它还能与组织转谷氨酰胺酶反应,刺激乳糜泻者的HLA DQ2-限制性肠T细胞克隆。

患者一级亲属中,约15%亦有乳糜泻。导致谷胶过敏的因素,已确定在6号染色体的HLA-D区。乳糜泻者90%都有等位基因DQA1*0501和DQB1*0201编码的DQ2杂二聚体(heterodimer),而对照组为20% ~30%。携带HLA-DQ8的群体较小。全基

因组追索,提示乳糜泻高易感性位点在 HLA-D 区。非 HLA 位点虽也涉及,但尚未鉴定。DQ2 蛋白表达在抗原呈递细胞上,但 DQ2 上与谷胶及宿主 T 细胞受体相互作用,从而使肠对谷胶致敏的位置,则仍未确定。tTG(能被 EMA 识别的自体抗原)以其对麦胶蛋白中某些谷氨酰胺的脱酰胺作用,可使肠内炎症加剧,而麦胶蛋白的脱酰胺形式对谷蛋白致敏 T 细胞是更强烈的刺激物。

根据小肠活检时的典型改变和改用去谷胶膳食后的改善,即可诊断乳糜泻(图 141-6,图 141-7)。内镜亦可见到黏膜平伏,表现为十二指肠褶襞或贝壳样特征(scalloping)的减低。肠活检时的典型改变为绒毛消失、腺窝增生、上皮内淋巴细胞增多以及固有层浆细胞与淋巴细胞浸润。

乳糜泻血清学标记物检查,可用于辅助诊断、筛检一级亲属、追踪去谷胶膳食的治疗效验。抗麦胶蛋白 IgG 和 IgA 抗体虽甚敏感,但特异性不高。抗肌内膜 IgA 抗体(作用于组织转谷氨酰胺酶〈transglutaminase〉)检查,在熟练实验室检测下,对活动性乳糜泻敏感性 90%,特异性可达 90% ~100%。酶联免疫吸附法(ELISA)检查 tTG 抗体,敏感性与 EMA 试验相当,而对测试人员的依赖性则较低。选择性 IgA 缺乏者,抗 tTG、EMA 和 AGA 抗体试验皆阴性。抗 tTG



图 141-6 肠活检显示绒毛低平,腺窝增生。



图 141-7 采用去谷蛋白食谱 4 周后的再生征象(Heidrun Rotterdam, MD 惠赠。)

IgG 抗体检查可能有助于这些病人的诊断。有一种针对人类重组 tTG 的新斑点印迹测试法(dot blot assay),与 IgA、IgG 抗体反应,可使特异性提高到接近 100%。病情轻微的病例,抗体检查可能阴性,故肠活检仍不失为诊断的金标准,如果病理医师能识别较轻程度绒毛萎缩的话。

乳糜泻一般在生后 2 年左右出现,即开始有小麦进入膳食之后,亦可迟至年届 20 ~40 岁时出现,实际上任何年龄皆可发生。美国乳糜泻成人病例中,约半数是以贫血或骨质疏松前来就诊,并无腹泻及其他胃肠症状。这些人可能是近端病变,影响铁、叶酸和钙的吸收,但肠道其余部分仍有充分表面积,用于其他营养素的吸收。乳糜泻的其他肠外症候有皮疹(疱疹样皮炎),神经性病变(肌病,癫痫),精神障碍(抑郁,妄想),生殖病变(不育,自发流产)等。

黏膜受累明显的病人,可以水泻、消瘦或生长停滞及维生素与矿物质缺乏等临床症候出现。各种营养素都吸收不良,主要如糖类,脂肪,蛋白,电解质,脂

表 141-8

治疗吸收不良时的维生素和矿物质剂量

| | 口服量 | 注射量 |
|---|---|---|
| 维生素 A* | 水溶性 A 25 000 U/d § | |
| 维生素 E | 水溶性 E 400~800 U/d § | |
| 维生素 D† | 25 000~50 000 U/d | |
| 维生素 K | 5 mg/d | |
| 叶酸 | 1 mg/d | |
| 钙‡ | 1500~2000 mg(元素钙)/d<br>柠檬酸钙,500 mg(钙)/tab §<br>碳酸钙,500 mg(钙)/tab § | |
| 镁 | 葡萄糖酸镁液 § 1~3tbsp(镁 12~36 mEq)以 ORS 或运动饮料 1~2 L配制全天吸服 | 50%溶液 2 mL(8 mEq)两臀 IM |
| 锌 | 葡萄糖酸锌 20~50(元素锌)mg/d ‖ | |
| 铁 | 150~300 mg(元素铁)/d<br>多糖铁复合体 §<br>硫酸或葡萄糖酸铁 | 糊精铁,按贫血程度计算(IV 或 IM) ≬ |
| 复合维生素 B | 1 巨量片/d | |
| 维生素 $B_{12}$ | 2 mg/d | 1 mg IM 或 SC/月# |

U=单位;d=日;tab=片;tbsp=大汤匙量;IM=肌肉注射;IV=静脉注射;ORS=口服补液剂;SC=皮下注射。
*注意监测血清维生素 A 水平,以防中毒,特别是对高甘油三酯血症者。
†注意监测血清钙和 25-OH D 水平以防中毒。
‡注意监测 24 小时尿钙以评估剂量是否适当。
§最易吸收或副作用最小的剂型。
‖肠道流失量多时,应再加量。
≬门诊病人注射时注意监护,因有可能发生致命性反应。
#维生素 $B_{12}$ 缺乏者,1 mg 肌肉或皮下注射,每周 2 次,共 4 周,以后每月 1 次。

溶性维生素,钙,镁,铁,叶酸和锌等。钴胺缺乏比过去估计的要多(约见于 10%病例),采用去谷蛋白食谱后一般即可矫治。有症状病人应补充维生素 $B_{12}$。腹泻是很多机制造成的,包括用于水和电解质吸收的表面积减少,肠腔内未吸收营养素的渗透效应,分泌氯化物的表面增多(腺窝增生),炎症性介质和未吸收脂肪酸刺激肠液分泌等。有些人可因黏膜缩胆囊素(CCK)释出减少或细菌增生影响胰酶分泌而致腹泻。

治疗为终生坚持去谷蛋白膳食。小麦、黑麦、大麦等谷物,皆应由膳食中剔除。患者对大米和玉米粉尚能耐受,中量燕麦亦可(如未为小麦污染)。为保持对膳食要求的依从性,患者应及早介绍给乳糜泻支持小组①。由于继发性乳糖酶缺乏,还应推荐去乳糖膳食,直至症状改善。一切乳糜泻者皆应筛检维生素和矿物质缺乏之有无,测定骨密度。约 70%乳糜泻者皆有骨质稀少(osteopenia)。确有维生素和矿质缺乏时,应予补充(表 141-8),生育年龄妇女应补充叶酸。

约 90%乳糜泻者以去谷蛋白膳治疗后,不出 2 周症状即可改善。膳食疗法收效不佳的最常见原因就是继续摄入谷蛋白。其他可能原因是未关注到肠感染、其他食物过敏(牛奶、豆类蛋白)、溃疡性空肠炎、肠淋巴瘤等。少数病人虽经严格去谷蛋白膳食治疗,肠病仍持续存在,亦未发现其他病因,即所谓顽固性口炎性腹泻(refractory sprue)。紧靠表面上皮的下方偶有胶原沉积(胶原性口炎性腹泻),或黏膜发育不良,绒毛和腺窝萎缩。有些病例有抗肠细胞抗体检出,提示自身免疫性肠炎。有些病例则由上皮内 T 细胞单克隆群体和异常表型或克隆性 T 细胞受体-γ 基因重排,提示肠病相关性 T 细胞淋巴瘤。去谷胶膳食无效。虽然有些胶原性口炎性腹泻,类固醇治疗仍有效验,但黏膜发育不良,仍提示肠病已不可逆(晚期)。乳糜泻患者发生肠 T 淋巴细胞瘤和癌的风险增加,终生严禁谷蛋白,可使此风险减小。如有腹痛症状,去谷蛋白膳食一度有效后又症状复发,以及顽固性口炎性腹泻等,应疑及淋巴瘤。

## 热带口炎性腹泻

热带口炎性腹泻(tropical sprue)是小肠的炎症性病变,细菌增生则以大肠菌类繁殖为主。见于热带

①美国社会有一些按不同疾病建立的病友联谊组织,可以从患者角度,交流经验,互相鼓励、帮助。常有医生给予指导。
——译者

居民及热带旅游者，印度和东南亚尤多。患者主要是以腹泻以及维生素 $B_{12}$ 和叶酸缺乏所致巨幼红细胞性贫血(megaloblastic anemia)出现，有些只有贫血症候，肠活检的典型表现是近端和远端小肠绒毛斑片性几近完全萎缩，可能是细菌毒素对肠组织的影响，或为维生素 $B_{12}$ 缺乏对肠的继发影响(巨幼细胞性肠改变)。诊断除须参照病史外，尚应确定维生素 $B_{12}$ 及叶酸缺乏，并有小肠活检异常回报。治疗为长期应用广谱抗生素、叶酸口服，注射维生素 $B_{12}$，直至症状消失。复发主要见于热带本地人士。

### 感染

兰氏贾第虫(*Giardia lamblia*)是美国最常见的原虫感染，大量感染此虫滋养体，可致吸收不良，特别是免疫功能减低及 IgA 缺乏的宿主。上皮如有大量微生物覆盖，即可影响吸收，引起黏膜炎症，致使绒毛平伏，吸收表面减小。此期留便送检虫卵及寄生虫常为阴性，因为病原体附着在小肠近端。大便抗原捕获 ELISA 试验仍可诊断，但可能须做十二指肠抽吸及活检。

获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)患者，常有腹泻、吸收不良和消瘦，但以改良抗反转录病毒疗法治疗后即较少见(第416章)。吸收不良一般皆因隐孢子虫、鸟-胞内分枝杆菌癌复合体(MAC)、贝氏等孢子球虫(*Isospora belli*)或微孢子虫(microsporidia)所致。能由大便检查或肠活检确定病原的概率大约是50%。艾滋肠病(AIDS enteropathy)(指未鉴定到病原体时)亦可引起吸收不良。导致吸收不良和腹泻的机制包括绒毛萎缩，肠通透性增加，小肠通过迅速(原虫感染病人)，肠细胞超微结构损害(艾滋肠病时)等。艾滋病和腹泻者，便脂及 D-木糖吸收试验结果多不正常。血清白蛋白、维生素 $B_{12}$ 和锌水平常减低。感染人类免疫缺陷病毒(HIV)而无艾滋病的人像维生素 $B_{12}$ 缺乏一样，血清维生素 $B_{12}$ 水平减低主要是由于回肠病变，但内因子(IF)和 TC Ⅱ 减少可能也是诱因。吸收不良的处理，应着重于抗病毒疗法治疗内在 HIV 感染，以恢复免疫系统活力。如有可能，病原微生物应以抗生素治疗。如病原体未能清除，腹泻及吸收不良将转为慢性。治疗应包括制动药和去乳糖低脂膳食。正在接受高活性抗反转录病毒治疗或核苷类似物，并有原因不明性吸收不良的 HIV 感染者，可试用胰酶补偿疗法。如需补充热量，可用已预做消化处理、富含最易耐受的中链甘油三酯的口服营养液。维生素和矿质缺乏亦应筛检并予矫治。

**Whipple 病**是吸收不良的罕见病因，除胃肠症状外，还伴有发热、关节痛及神经症候等系统症状。约1/3病例累及心脏，最常见的是培养阴性的心内膜炎。个别病人是以眼或神经病变出现，而无胃肠症状。此病男多于女，特别是白人男子。引起 Whipple 病的病原，是一种革兰阳性放线菌(*Tropheryma whipplii*)。Whipple 病的流行病学及发病机制，所知尚极有限。农民中此病发生率高于其他工种，提示病原体在土中生存。以聚合酶链反应已从污水和无临床病变者的十二指肠活检样本、胃液、涎液及大便中检出该物。但后面这种情况，是反映带菌状态还是尚有非致病性微生物存在，现仍未详。免疫缺陷和与 HLAB127 基因相关性，则可能是其发病因素。小肠活检可见绒毛变钝，固有层有 PAS 染色阳性的巨噬细胞浸润，并有病原微生物充斥。注意应将这些巨噬细胞与感染 MAC 时的巨噬细胞鉴别，后者抗酸染色阳性，见于艾滋病时。治疗为长期应用广谱抗生素。复发甚为常见。

### 移植物抗宿主病(GVHD)

同种骨髓或干细胞移植后，常发生腹泻。紧依移植后的腹泻，是细胞减数治疗(cytoreductive therapy)对肠上皮的毒性影响。移植20～100天后的腹泻，常为 GVHD 或感染所致。GVHD 临床表现为皮疹、颊黏膜炎、食欲不振、恶心呕吐、腹部痉痛和腹泻等。诊断胃肠道 GVHD 可做胃、小肠或结肠活检。轻型病例内镜检查时黏膜外观似仍正常，但活检可能发现胃腺或腺窝细胞凋亡(apoptosis)。严重病例则可因肠上皮剥脱(denuding)而致腹泻和吸收不良，为此常需胃肠道外营养支持。奥曲肽(50～200 μg 皮下注射每日3次)可能有助于大量腹泻的控制。GVHD 治疗可用类固醇和抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin)，结合胃肠道外营养支持，直至肠功能恢复。

### 短肠综合征

由于小肠切除或手术建立旁路所致吸收不良，即为短肠综合征(short bowel syndrome)。对此美国最常见的病因是 Crohn 病、放射性肠炎和肠系膜缺血。吸收不良轻重，决定于切除范围、肠适应能力和剩余肠管功能。剩余肠管提高吸收的适应性改变，包括增生、扩张和延长。小肠切除后发生吸收不良的机制则包括吸收面积减少、肠腔胆盐浓度减低、通过加速和

细菌增生等方面。有限切除空肠，一般皆能耐受良好，因为胆盐和维生素 $B_{12}$ 皆能正常吸收。回肠切除则耐受较差，因会造成胆盐流失，而空肠发生适应性增生的能力也有限。

保留的空肠 < 100 cm 时，结肠将在挽救热量和液体回收上起到重要作用。吸收不良的糖类，由结肠细菌消化为短链脂肪酸，即在结肠吸收。采用富含复杂糖类的膳食、口服补液和制动药，可以避免胃肠道外营养的需要。如空肠长度不到 100 cm 又无结肠存在的人，空肠造口术流失量大，常需静脉输液或胃肠外营养支持，才能生存。患者通过造口处流失的包括钠、氯化物、重碳酸盐、镁、锌和水。膳食调整方面应予高盐高营养素膳食，每次进餐量要小，与饮水分开。钠浓度 > 90 mmol 的口服补液剂吸收最好。维生素和矿质口服量，应大于一般美国推荐的每日许可量（表 141-8）。维生素 $B_{12}$ 应由胃肠道外给予。由于镁在肠腔的渗透效应，故镁缺乏时口服补充不易。有一种液态镁剂，加入口服补液剂中，全日吸服，可使镁诱导的液体损失大为减少。为减慢通过时间，增加接触时间以利吸收，常用阿片酊之类高效制动剂。减少空肠造口术的大量流失，可以质子泵抑制剂以抑制内源性分泌，严重者可用奥曲肽。但奥曲肽有可能抑制肠调适，剂量大于 300 μg/d 时，还会影响胰酶分泌，使其治疗效益被抵消。病情最重的患者，必须通过夜间管饲或胃肠道外营养以补充热量。长期并发症有骨病、肾结石（结肠存在者草酸盐结石，空肠造口术者尿酸盐结石）、胆石、细菌增生、脂溶性维生素缺乏、必需脂肪酸缺乏和 D－乳酸性酸中毒等。须由胃肠道外营养始能生存因而存在肝病和静脉输注进路问题的病人，应考虑小肠移植。

## 影响营养素向体循环转运的情况

乳糜微粒中难溶性脂类，通过胞泌越过上皮细胞基侧膜，进入肠淋巴管。由此进入肠系膜淋巴管，并经胸导管进入全身循环。糖单体、氨基酸和中链脂肪酸则经

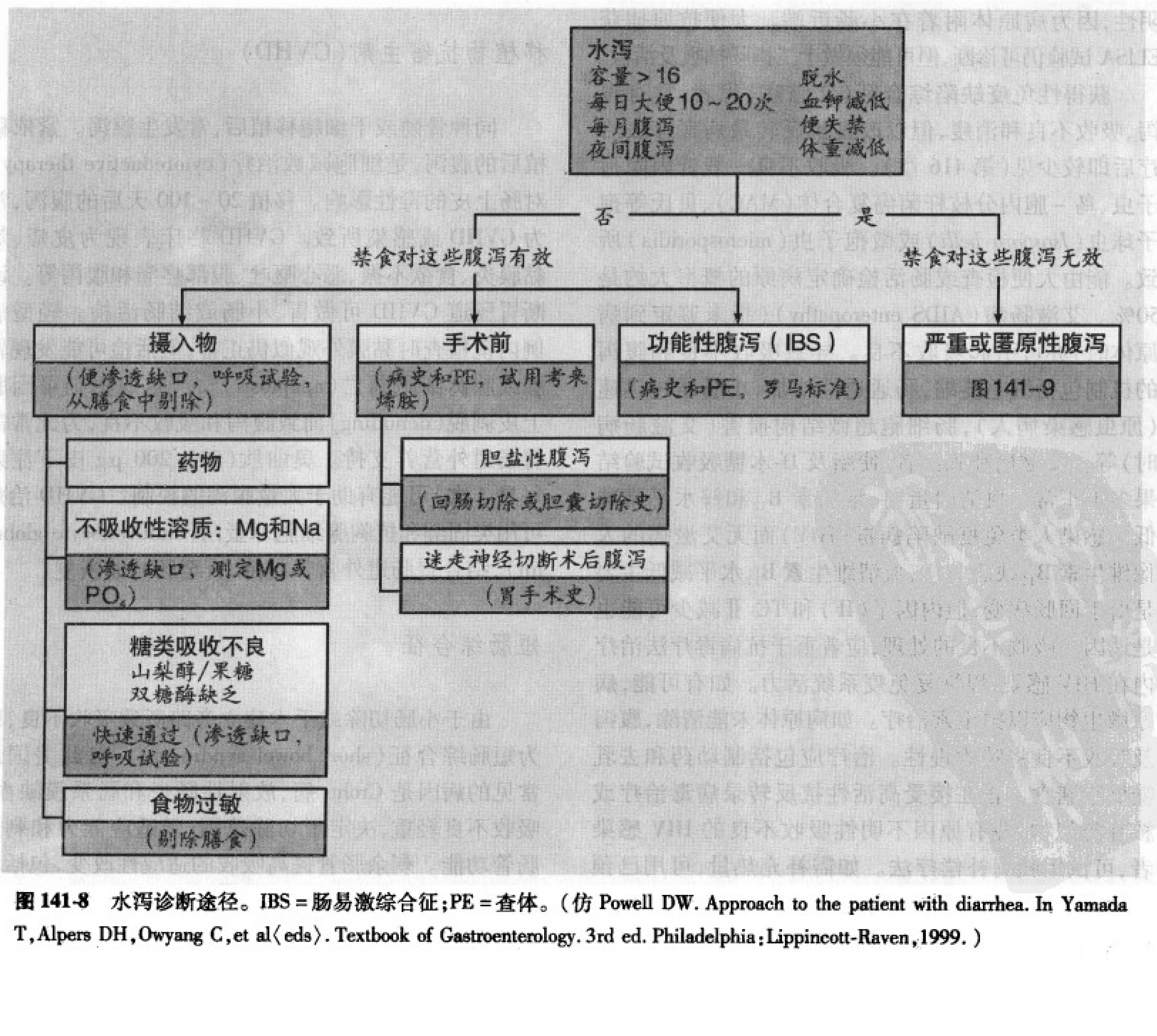



**图 141-8** 水泻诊断途径。IBS = 肠易激综合征；PE = 查体。（仿 Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al〈eds〉. Textbook of Gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.）

肠上皮细胞基侧膜进入毛细血管,流入门脉循环。糖单体跨越基侧膜的转运是通过易化糖转运同功型(GLUT 2),氨基酸是通过易化氨基酸载体(图141-1A)。

### 淋巴管引流障碍

可使肠淋巴管发生阻塞的病变,如原发性先天性淋巴管扩张(肠淋巴管连接不良),以及可引起继发性淋巴管扩张的病变(淋巴瘤、结核、Kaposi肉瘤、腹膜后纤维化、缩窄性心包炎、严重心力衰竭),皆可造成脂肪吸收不良。肠淋巴管内压力增加可致渗漏,有时破溃而使淋巴液逸入肠腔,造成脂类、丙种球蛋白、白蛋白和淋巴细胞的流失。淋巴管扩张虽能由肠活检作出诊断,但具体病因则甚难由此明确。淋巴管扩张病人,脂肪和脂溶性维生素吸收不良,并有蛋白由肠腔流失。最常见的表现是低蛋白血症性水肿。营养处理为采用低脂膳食,补充中链甘油三酯,后者可直接吸收进入门脉循环。如有脂溶性维生素缺乏,亦应补充。

## 水泻

水泻(watery diarrhea)诊断步骤参见图141-8及图141-9。

### 吃进不能吸收的溶质:磷酸镁或钠性腹泻

大量服用以$Mg^{2+}$配制的抗酸剂、高效多种矿物质及多种维生素制品,偷服含$Mg^{2+}$轻泻剂或不吸收

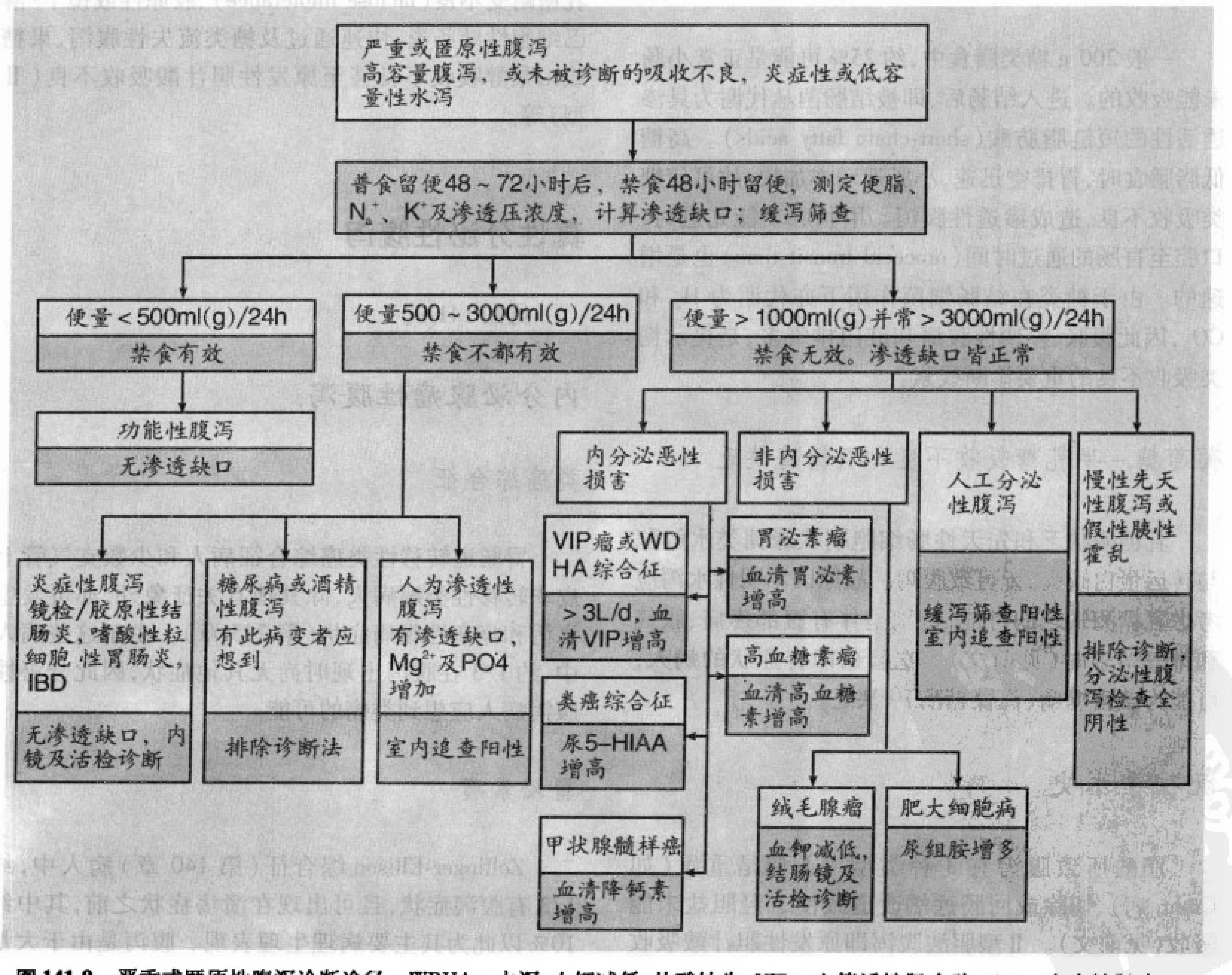



图141-9 严重或匿原性腹泻诊断途径。WDHA=水泻、血钾减低、盐酸缺失;VIP=血管活性肠多肽;IBD=炎症性肠病;5-HIA=5-羟基吲哚乙酸;CA=癌症(仿Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. m yamada T. Alpers DH, Oryang C, et al[eds]. Text book of Gastroenterolgy. 3re al. Philacelphia: Lippincott-Raven, 1999)

阴离子轻泻剂如 $Na_2PO_4$（中性磷酸盐）或 $Na_2SO_4$（Glauber 或 Carlsbad 盐），都能发生明显的渗透性水泻。

## 糖类吸收不良

### 山梨醇和果糖性腹泻

口香糖和酏剂腹泻可能是由长期摄入的食物成分、糖块或以难吸收糖类如山梨醇甜化的酏剂引起的。梨、梅脯、桃子和果汁中亦含有山梨醇和果糖，摄入过多，也会引起腹泻。高浓度果糖亦可致吸收不良，个别病人可因大量饮用果汁或以含果糖的玉米糖浆甜化的软饮料而致腹泻。

### 肠通过迅速

一般 200 g 糖类膳食中，约 25% 可能是正常小肠未能吸收的。进入结肠后，即被结肠菌丛代谢为具渗透活性的短链脂肪酸（short-chain fatty acids）。高糖低脂膳食时，胃排空迅速，小肠运动亦加快，故可使糖类吸收不良，造成渗透性腹泻。甲状腺功能亢进时，口腔至盲肠的通过时间（orocecal transit time）也是增速的。由于糖类在结肠细菌作用下亦代谢为 $H_2$ 和 $CO_2$，因此腹胀、痉挛性腹痛和肛门排气多，是提示糖类吸收不良的重要诊断线索。

### 葡萄糖－半乳糖吸收不良和双糖酶缺乏

乳糖酶缺乏和先天性肠细胞刷状缘糖类水解酶与转运蛋白缺失，皆可致腹泻。故原因不明性水泻应考虑乳糖酶缺乏的可能，特别是伴有腹部疼痛、胀气和排气增多时（见前文）。吃蘑菇即有症状的病人，可能为茧蜜糖酶（海藻糖酶）①缺乏。

## 既往手术史

胆酸所致腹泻有 3 种类型。Ⅰ型是重病（如 Crohn 病）、切除或回肠远端改道致使二羟胆盐未能吸收（见前文）。Ⅱ型胆酸腹泻即原发性胆汁酸吸收不良，有先天性和获得性两种。此型腹泻考来烯胺治疗常能收效。3 型胆酸腹泻见于胆囊切除术后腹泻病人，从患者粪便中即可检测到胆汁酸的增多。现在还不清楚，何以胆囊贮存功能的中断，会便胆汁酸的流失增多。虽然很多病人考来烯胺治疗有效，但有些并无效验。3 型胆汁酸腹泻的另一病因是迷走神经干切断术（truncal vagotomy）加一引流手术，这类病人中，约 20% ~30% 会发生腹泻（迷走神经切断术后腹泻）。考来烯胺治疗多无功效，但以改变肠运动的药物（阿片及抗胆碱能药）治疗，可能受惠。胃手术及迷走神经切断术后，也可能首先出现成年型乳糜泻（celiac sprue）。

## 功能性水泻（肠易激综合征）

约 25% 肠易综合征（irritable bowel syndrome）病人都有无痛性腹泻为主的临床症候（第 135 章），但他们中间很多终被发现实为其他病因所致，如隐匿的乳糖耐受不良（lactose intolerance）、胶原性或镜下/淋巴细胞性结肠炎、快速通过及糖类流失性腹泻、果糖或山梨醇吸收不良甚至原发性胆汁酸吸收不良（Ⅱ型）等。

# 真性分泌性腹泻

见图 141-9。

## 内分泌腺瘤性腹泻

### 类癌综合征

胃肠道转移性类癌综合征病人和少数支气管上皮非转移性类癌病人，除其他有关征象外，亦可发生水泻和痉挛性腹痛症状（第 245 章）。由于这些病人中，约 1/3 在腹泻出现时尚无其他症状，因此分泌性腹泻病人应想到类癌的可能。

### 胃泌素瘤

Zollinger-Ellison 综合征（第 140 章）病人中，约 1/3 有腹泻症状，且可出现在溃疡症状之前，其中约 10% 以此为其主要病理生理表现。腹泻是由于大量

---

①原文为 trehalose，当误。

——译者

分泌 HCl(鼻胃插管抽吸及有效抗分泌治疗可使其分泌减少)以及胰脂酶 pH 灭活致使脂肪消化不良和胆汁酸沉淀等原因引起的。

### VIP 瘤(水泻－低血钾－盐酸缺失〈WDHA〉综合征)

非β细胞胰腺瘤能分泌各种肽类促分泌剂,包括血管活性肠多肽(VIP),本病的各项症状皆能由此物引起(第 140 章)。患者可有分泌性腹泻,70%病人每日便量逾 3 L,几乎所有病人每日便量皆在 700 mL 以上。腹泻所致水与电解质流失,则可致脱水、低血钾和酸中毒,综合征命名亦缘如此。

### 甲状腺髓样癌

甲状腺髓样癌(medullary carcinoma of the thyroid)可以散发,亦可作为多发性内分泌瘤(MEN Ⅱ)综合征的组成部分,其中 25%～50%伴有嗜铬细胞瘤和甲状腺功能亢进。水泻(分泌性腹泻)是由于肿瘤分泌降钙素(calcitonin),但肿瘤分泌不限于此,还能产生其他促分泌剂如前列腺素、VIP、5－羟色胺等。临床出现水泻时,肿瘤即已转移,故水泻出现提示预后不良。

## 非内分泌腺恶性损害

### 绒毛腺瘤

直肠及直肠乙状结肠处大型(4～10 cm)绒毛腺瘤(villous adenomas)能引起一种分泌性腹泻,便量 500～3000 mL/24 h 伴有低钾血症。肿瘤和直肠流出物中已检出前列腺素之类促分泌物。有些病人应用吲哚美辛(indomethacin)可使腹泻减轻。

### 系统性肥大细胞病

系统性肥大细胞病(systemic mastocytosis)的腹

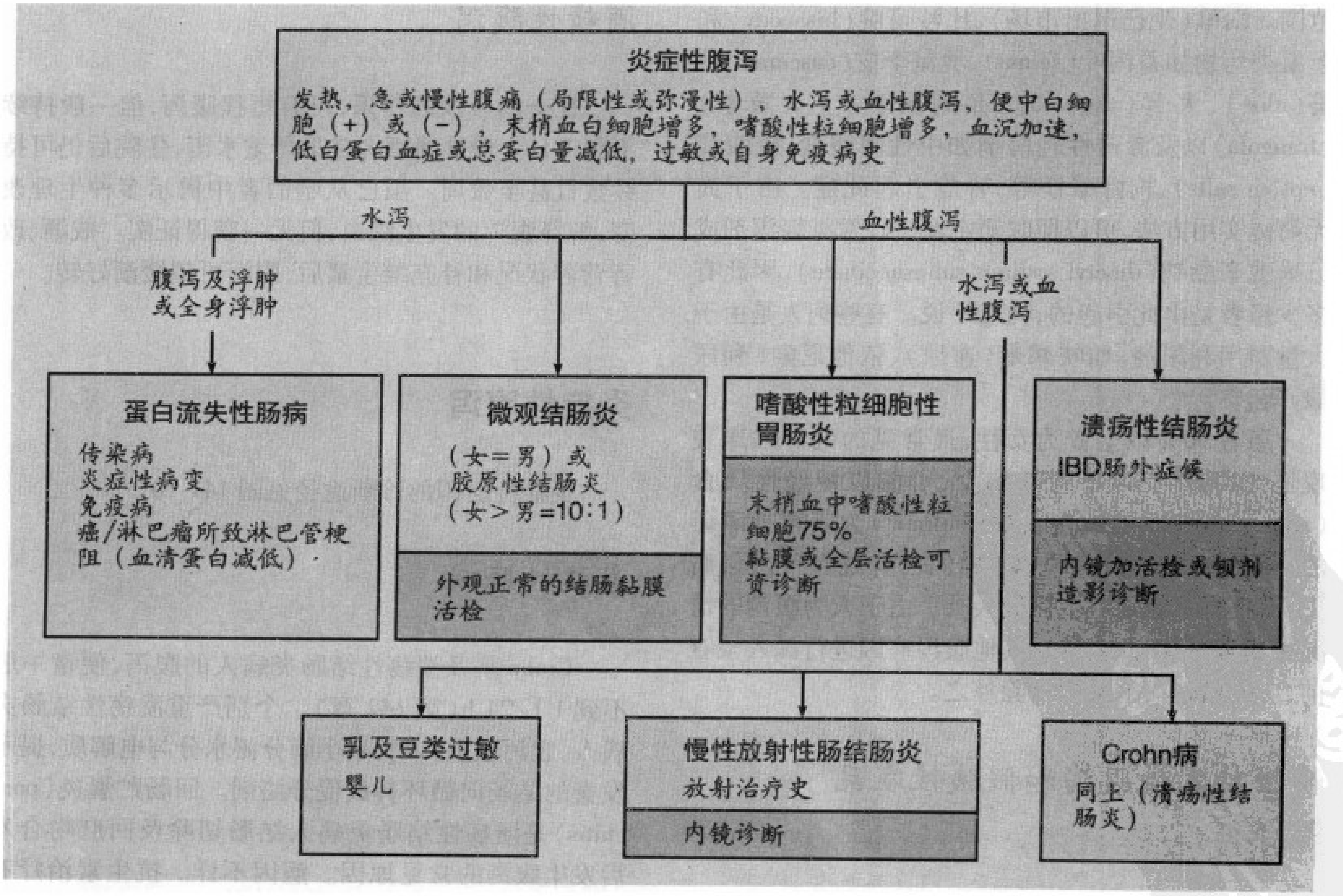



**图 141-10** 炎症性腹泻的检查步骤。ESR = 血沉;IBD = 炎症性肠病;UC = 溃疡性结肠炎。(仿 Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al〈eds〉. Textbook of Gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.)

泻可能是吸收不良引起的,即由于肠粘膜肥大细胞浸润致使绒毛萎缩所致,腹泻也可能是间歇性和分泌性的。肥大细胞分泌的组胺或另一介质,可能以其促分泌作用刺激胃酸分泌(如 Zollinger-Ellison 综合征时)或肠粘膜分泌,引起这些症状和分泌性腹泻。抗组胺剂($H_1$ 阻滞剂)、$H_2$ 阻滞剂和环氧化酶抑制剂等,皆有助益。以色甘酸钠(disodium cromoglycate)阻断肥大细胞脱粒作用(degranulation),可使所有症状和腹泻减轻,但对脂泻则无能为力,后者可能以皮质类固醇治疗较好。

### 人为腹泻

约 15% 在二级和三级医疗中心就诊的腹泻病人和 25% 已确定为分泌性腹泻的病人,是偷服轻泻剂或利尿剂所致。这些人以严重慢性水泻(常为夜间腹泻)出现,还可伴有腹痛、体重减轻、恶心呕吐、低钾血症性肌病、酸中毒、蛋白流失性肠病等征象。患者每日大便 10 ~ 20 次,24 小时便量在 300 ~ 3000 mL 范围。酚酞(现已退出市场)、比沙可啶(bisacody)和蒽醌类药物如番泻叶(senna)、美鼠李皮(cascara)、芦荟(aloe)、大黄(rhubarb)、弗朗鼠李皮(大黄素)(frangula)以及渗透性轻泻剂如中性磷酸盐、硫酸镁(epsom salts)、枸橼酸镁等,皆能引起此症。由于尚无简捷实用方法,可以即时测定便中较常见轻泻剂成分磺琥辛酯钠(dioctyl sodium sulfosuccinate),因此有多少患者是由此引起的,尚难评说。有些病人是由于大量服用利尿剂,如呋塞米(速尿)、依他尼酸(利尿酸)等。

患者 90% 以上皆为女性,最常见的两种临床表现是:(1) 30 岁以下青年妇女,可能以神经性厌食(anorexia nervosa)或贪食症(bulimia)为其精神障碍的一部分;(2)中老年妇女,她们已有过多种内科病史,而且很可能是卫生保健人员。由于人为腹泻的情况相当常见,因此在针对其他腹泻病因进行深入检查前,应先做轻泻剂筛检以除外之。

### 慢性特发性腹泻和假胰性霍乱综合征

深入检查分泌性腹泻病因皆无所获的病例,据信不外慢性特发性腹泻和假胰性霍乱综合征(pseudo-pancreatic cholera syndrome)两种情况,视其空腹便量是大于还是小于 700 mL/24 h 而定。如虽经多方检查,仍未作出诊断,亦未发现习惯性偷用轻泻剂的情况,应以胆汁盐结合剂、NSAID 或阿片类药物进行试验治疗。随访研究提示:腹泻常为自限性,可于 6 ~ 24 个月后自愈。

### 糖尿病性腹泻

糖尿病控制不良 5 年以上的 20 ~ 40 岁中青年糖尿病患者(特别是男性患者)中,约 20% 有便意急迫的大量水泻症状,常在夜间发生,并有便失禁情形。患者常同时伴有神经、肾和视网膜病变。有时是由于胰外分泌功能障碍,有时则因自主神经病变所致动力性紊乱,而有细菌增生。糖尿病患者必须通过适当检查,除外其他腹泻病因。如未发现其他病因,可乐定(clonidine)可能有益。有神经病的患者,肛门括约肌功能常有障碍,对此大量洛哌丁胺可能有所改善。二甲双胍(metformin)是治疗 2 型糖尿病人腹泻的常见原因。

### 酒精性腹泻

社交场合饮酒作乐,可有短程腹泻,但一般持续不到 1 日。慢性嗜酒者常见严重水泻,住院后仍可持续数日甚至数周。虽已从嗜酒者中揭示多种生理改变,解释腹泻的发生缘由,但无一获得证实。戒酒、改善营养状况和补充维生素后,腹泻可望缓渐好转。

## 炎症性腹泻

炎症性腹泻的诊断途径见图 141-10。

### 炎症性肠病

Crohn 病及溃疡性结肠炎病人的腹泻,便量一般不到 1 L/24 h(第 142 章)。个别严重溃疡性结肠炎病人,腹泻较重,未受累小肠分泌水分与电解质,提示发炎的结肠向循环释放促分泌剂。回肠贮囊炎(pouchitis)是溃疡性结肠炎病人结肠切除及回肛吻合术后发生腹泻的常见原因。病因不详。抗生素治疗有效,但常复发。含乳酸杆菌、双歧杆菌(bifidobacteria)和嗜热链球菌(*S. thermophilus*)的益生菌群,预防复发可能有效。

## 嗜酸性粒细胞性胃肠炎

消化道各层嗜酸性粒细胞浸润,是已被认可的临床实体,这类患者30%~60%皆有腹泻。病变可能是弥漫性的,自食管波及肛门,也可能只是局限于某一节段。另如腹痛、恶心、呕吐、体重减轻、消瘦和失蛋白肠病等,亦为本病突出症候。病因不详,但约半数病人有特应性(atopic)(变应性)病史,使人想到食物过敏的可能。治疗仍以皮质类固醇为主,色甘酸钠亦可试用。诊断本病须先除外线虫侵染。

## 牛乳/豆类蛋白耐受不良和食物过敏

婴儿可因对牛乳和豆类蛋白耐受不良而发生小肠结肠炎一事,已被充分认定。对这些蛋白中某一种过敏的患儿,约半数对其他蛋白亦有过敏性。但食物过敏对成人的致泻作用,不是这样明确。通常被怀疑为变应原的有牛乳、蛋类、海鲜、坚果、人造调味品、色素剂等。

## 胶原性和微观结肠炎

这两种情况可能是同一病种的同一或不同变异型。微观(淋巴细胞性)结肠炎(microscopic 〈lymphocytic〉 colitis)男女发病率大致相同,胶原性结肠炎(collagenous colitis)则以中老年妇女为多,发生率几为男子10倍。乳糜泻者中,微观结肠炎发生率增高(15%)。病情可分为炎症性及分泌性腹泻两类。有人报道与长期服用NSAID有流行病学联系,肠腔前列腺素水平增高即可引起腹泻。有谓淋巴细胞释出前列腺素,是由食物过敏或肠腔内胆汁激发的。粪流转向后病变即可消失。有一小组病例报道布地奈德(budesonide)和次水杨酸铋治疗有效❶。顽固病例可用皮质类固醇及5-氨基水杨酸。

## 失蛋白性肠病

由于溃疡、淋巴管阻塞和免疫性血管损伤等原因所致消化道大量蛋白流失,可见于多种病变,如细菌或寄生虫感染,胃炎,胃癌,胶原性结肠炎,炎症性肠病,先天性肠淋巴管扩张,结节病,淋巴瘤,肠系膜结核,系统性红斑狼疮,食物特应性等。皮质类固醇及免疫抑制疗法常能收效。

## 放射性肠炎

因女子泌尿生殖系及男子前列腺恶性损害而接受盆腔照射的病人,当放射总量超逾40~60 Gy后6~12个月,可能发生慢性放射性小肠结肠炎(第19章,第143章)。引起腹泻的原因不一,如伤及回肠,可因胆酸吸收不良而致腹泻;如放射造成小肠狭窄,可因细菌增生和改道;还可由于小肠结肠的放射性慢性炎症。快速通过亦可引起吸收不良和腹泻。治疗常不满意。曾试用抗炎药如柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、皮质类固醇等,收效甚微。但考来烯胺和NSAID像阿片类一样,可能有助。

## 其他病变

虽然急性肠系膜动(静)脉血栓形成是以急性血性腹泻出现的,但慢性肠系膜血管供血不足则可以水泻出现。胃肠结核和组织胞浆菌病(histoplasmosis)可以血性腹泻或水泻出现,有些免疫性疾病如Behcet综合征及Churg-Strauss综合征等也是这样。所有这些病变,都可能误诊为炎症性肠病。腹泻是同种骨髓移植后急性移植物抗宿主病的突出征象,临床有皮炎、肝胆汁淤积和肠炎三联症候。中性粒细胞缺乏性白血病患者中有一种回肠结肠炎,有时是艰难梭菌感染所致。

# 慢性腹泻的诊断

## 病史和体检

75%水泻病人,都可由详尽病史、体检和某些筛查项目,作出诊断(表141-1,图141-3,图141-8)。如病史反应每日大便10~20次,即提示分泌性腹泻(图141-9)。如有消化性溃疡史,应想到胃泌素瘤及系统性肥大细胞病。只有甲状腺髓样癌时的甲状腺肿大时,神经内分泌瘤和系统性肥大细胞病时的皮肤潮红,系统性肥大细胞病时的皮肤划痕征(dermatogrtaphism)以及高血糖素瘤时的游走性坏死松解性红斑(migratory necrolytic erythema)等情况时,才能从查体中得到帮助。既往手术瘢痕,可能提示迷走神经切断术后腹泻(postvagotomy diarrhea)及回肠末端切除所

致胆酸腹泻。糖尿病性腹泻患者,几乎都有自主神经功能障碍(如直立性低血压,阳痿,味觉出汗)存在。

检查吸收不良应从深入了解大便习惯、体重减轻、旅游史、食物或乳类耐受性、内在胃肠或肝病、腹部手术史、放射及化学治疗史、家族史以及服药与饮酒等情况开始。吸收不良病人可以种种胃肠或肠外症候前来就诊(表 141-5)。脂肪和糖类明显吸收不良,常引起慢性腹泻、痉挛性腹痛、气胀、体重减轻等症状。脂泻(便中含脂)时大便油性而有恶臭,在便池中难以冲净。大便可能量大(如胰功能障碍时)或为水性(如细菌增生,黏膜病时)。吸收不良亦可以维生素和矿物质缺乏出现。呼吸困难可能由于铁、叶酸或维生素 $B_{12}$ 缺乏所致贫血的影响。很多维生素和矿物质缺乏以及必需脂酸缺乏,都能引起唇干裂(cheilosis)、口角炎(angular stomatitis)及鳞屑性皮疹(scaly rash)(表 141-5)。与乳糜泻有关的疱疹样皮炎(dermatitis herpetiformis)是四肢伸侧和臀部出现的水疱性、烧灼性瘙痒性皮疹。钙、镁及维生素 D 吸收不良症候是血钙或血镁减低所致感觉异常和手足搐搦,以及与骨软化/骨质疏松有关的骨折所致疼痛。钴胺和维生素 E 缺乏表现为感觉异常和共济失调。

炎症性腹泻的重要临床症候是炎症表现和慢性严重蛋白质流失的影响(图 141-10)。这些炎症性病变时的腹泻可能较轻(如直肠炎时的假性腹泻〈pseudodiarrhea〉),也可能很重(如 GVHD 时)。炎症性肠病时的系统症候如口疮性溃疡(aphthous ulcers),游走性多关节炎,葡萄膜炎,结节性红斑,坏疽性脓皮病(pyoderma gangrenosum),血管炎的可触紫癜(palpable purpura)等。

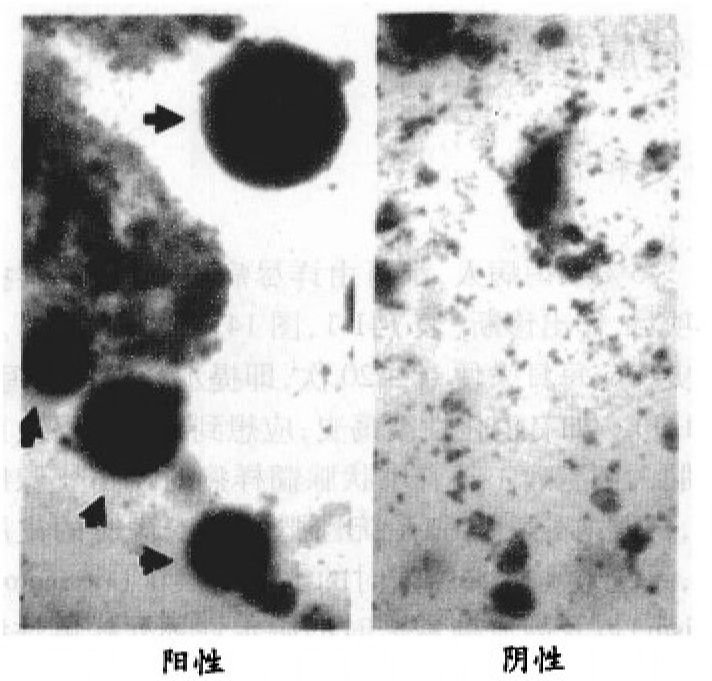



**图 141-11** 便脂苏丹染色。阳性(左)可见未吸收的脂肪大球(箭头)。

## 筛查性检验项目

检测铁、叶酸、维生素 $B_{12}$、维生素 D 等血中水平以及凝血酶原时间(维生素 K),都有助于吸收不良的评估。虽然血清胡萝卜素水平减低,可能只是由于摄入不足,但如低于 50 μg/L,仍可提示吸收不良。末梢血中白细胞增多、嗜酸性粒细胞增多、血沉加速、低白蛋白血症及血清总蛋白减低等,提示炎症性腹泻,特征为大便中有血(肉眼可见或隐血)和白细胞。尚无简便的床边筛查项目,可对水泻做出诊断。

## 放射线检查

放射线检查只能看作腹泻类疾病的辅助,而不是主要诊断依据。如腹部平片发现胰腺钙化,亦可提示吸收不良。有些病变如既往胃手术史、胃结肠瘘、既往肠吻合所致盲袢(blind loops)、小肠狭窄、多发性空肠憩室和可能导致细菌过度增生的肠运动失常等,可由上消化道造影(小肠全长追踪)或肠灌注造影检查揭示。有些病变放射线检查时表现为肠襞普遍性增厚(如淀粉样变性、淋巴瘤、Whipple 病),有些(如淋巴瘤及淋巴管扩张)则表现为普遍或斑片性改变。口炎性腹泻病人可见小肠扩张,而黏膜改变则甚微,钡剂沉淀及絮凝(flocculation)则可见分节性改变(segmentation)。消化道常规放射线造影,对水泻诊断一般无何帮助,除非发现做过迷走神经切断术、小肠广泛切除或胆囊切除术,或有肿瘤(类癌或绒毛腺瘤)存在,或发现肠腔积液(内分泌瘤)。放射线造影可能发现炎症性肠病的诊断依据,或有提示嗜酸粒细胞胃肠炎及放射性肠结肠炎的改变。但早期及轻微肠内炎症放射线检查可能完全失察。以 $^{111}$ 铟标记的奥曲肽做生长抑素受体闪烁扫描,可用于胃泌素瘤、胰内分泌瘤和类癌的定位检查。

## 内镜和活检

如有脂泻及提示小肠黏膜吸收不良诊断线索,应做上消化道内镜检查及十二指肠远端活检。对严重水泻及性质不明腹泻病人,应作可屈性乙状结肠镜检查,最好是结肠镜检查,以除外直肠乙状结肠绒毛腺瘤,并由活检以除外微观或胶原性结肠炎、肥大细胞病及早期炎症性肠病。结肠镜检查及活检还能发现长期服用蒽类轻泻剂所致结肠黑变病(melanosis

coli)。回肠末端活检可能发现炎症性肠病。

## 实验室检查

### 吸收不良

以慢性腹泻前来就诊的患者,应留便送检虫卵和寄生虫,并做大便贾第虫抗原捕获 ELISA 试验。便脂检查是目前对吸收不良的最佳筛查项目(表 141-7)。如便脂检查阴性,应考虑选择性糖类吸收不良或其他病因性腹泻。如便脂检查阳性(图 141-11),进一步检查即应根据临床怀疑的具体病变进行。如疑为胰功能减低,应做胰的影像检查。如疑为近端黏膜损害,应取小肠多份活检样本送检。如在吸收不良病因上尚无线索发现。则 D-木糖试验亦可失常,如疑及此症,应做肠抽吸培养或呼吸试验(表 141-7)。小肠钡剂检查有助于发现回肠病和可能造成细菌增生的组织结构性改变。有些乳糜泻病人是以选择性营养素缺乏出现,而无腹泻症状。这些人应做 AEA 或 tTG 抗体检查及肠活检。以严重腹泻或营养不良而住院的病人如疑为吸收不良,全面系统检查应包括便培养,虫卵和寄生虫,便脂,腹部影像检查,小肠活检等内容。

### 水泻

口服放射性碳标记的基质代谢后,测定呼吸排出的标记 $CO_2$,或于服用糖类后测定 $H_2$,以评估脂肪、糖类和胆汁盐吸收不良及细菌增生(**呼吸试验**)(表 141-7)。

诊断内分泌瘤如类癌、胃泌素瘤、VIP 瘤、甲状腺髓样癌、胰高血糖素瘤、生长抑素瘤和系统性肥大细胞病等,可根据血中 5-羟色胺或尿中 5-羟吲哚乙酸水平增高,以及血清胃泌素、VIP、降钙素、胰高血糖素、生长抑素、组胺或前列腺素的增高(第 140 章)。近来发现生长抑素受体闪烁照相诊断和评估 Zollinger-Ellison 综合征,不失为一敏感而实用的检查技术(第 140 章)。

### 炎症性腹泻

铟(indium)标记白细胞扫描,有时可以发现内镜及常规钡剂造影未能检出的肠道炎症。粪涂片亚甲蓝(methylene blue)染色,能检出粪便中白细胞,检测粪便中乳铁蛋白(lactoferrin)(白细胞的一种组分),也是反映粪便中白细胞逸失的定量指标。但对某些炎症性腹泻来说,最敏感的试验仍是通过 24 小时大便排出测定肠道蛋白流失量,或由铬-51 标记白蛋白及 $\alpha_1$-抗胰蛋白酶的清除测定。

### 性质不明性腹泻

诊断腹泻病因的一项重要辅助检查是注意粪便外观。油脂丰厚的脂泻和肠道炎症时的血性大便,显然有别。但脂泻病人有时亦有严重水泻。门诊病人少量大便的定性试验和收集 48 或 72 小时大便的定量试验(测定粪脂、电解质和渗透压浓度),有助于腹泻病因的澄清,特别是对严重及性质不明性腹泻而言(表 141-7,图 141-9)。收集的大便应检查外观、重量、便脂定量、电解质($Na^+$,$k^+$,必要时 $Cl^-$,$PO_4^{2-}$,$Mg^{2+}$)、渗透压浓度、pH、轻泻剂筛检等项。还可由便或尿检查依米丁(emetine)、比沙可啶、蓖麻油及蒽醌。检查便中 $SO_4^{2-}$、$PO_4^{2-}$ 及 $Mg^{2+}$,可以识别渗透性泻剂所致人为腹泻。

糖类吸收不良可使粪便 pH 减低,因为结肠内糖类发酵将生成短链脂肪酸。粪便pH <5.3 一般皆为纯糖类吸收不良,因为广泛性吸收不良病时,粪便 pH >5.6,且一般皆在 6.0 以上。

粪便渗透缺口(osmotic gap)即其渗透压浓度(290 mOsm)与便中 $Na^+$、$K^+$ 浓度 2 倍之差,正常为 50~125。分泌性腹泻时,促使水分由血液向肠腔移动的溶质是分泌的 $Na^+$ 和 $K^+$ 离子;粪便中 $Na^+$ 浓度一般在 90 mmol/L 以上,渗透缺口 <50。渗透性腹泻时,吃进的非吸收性(即未被吸收的)溶质取代便中 $Na^+$,形成渗透缺口和腹泻(参见"**病理生理**"部分),故粪便中 $Na^+$ <60 mmol/L,渗透缺口 >125。粪便中 $Na^+$ 浓度在 60~90 mmol/L 之间,计算的渗透缺口在 50~100 之间时,可能是分泌性也可能是吸收不良性改变。粪便中 $Mg^{2+}$ 值 >50 mmol/L,即可确定腹泻系 $Mg^{2+}$ 所致。阴离子诱导的腹泻与分泌性腹泻相似,因为便中 $Na^+$ 含量高(>90 mmol/L),无渗透缺口;检查便中 $Cl^-$ 浓度即可诊断此型腹泻,因为这些阴离子置换粪便中 $Cl^-$,故便 $Cl^-$ 含量常 <20 mmol/L。

## 止泻疗法

止泻剂有两类,一类用于轻至中度腹泻,一类适

用于分泌性和其他重型腹泻。扩容性药物如白陶土－果胶、欧车前、甲基纤维素等，可使粪便稠度增加，但无抗分泌作用。果胶（pectin）已证明有促吸收作用。❹其他止泻剂都只有轻度促吸收或抗分泌作用，大多皆由改变肠运动而收止泻功效。次水杨酸铋、阿片类、洛哌丁胺、可乐定、吩噻嗪和生长抑素等，都有轻度抗分泌作用，但亦可使小肠与结肠扩张，蠕动减低。阿片类还能使肛门括约肌张力提高。这些药物的治疗机制是控制水分，使其与黏膜的接触时间延长，从而吸收更为完全。

阿片类对轻度腹泻可收对症治疗之效。但阿片的除臭酊剂即复方樟脑酊（阿片樟脑酊）（paregoric）、可待因（codeine）及地芬诺酯（diphenoxylate）加阿托品，大致已为洛哌丁胺所取代。洛哌丁胺不能通过血脑屏障，肝内首过代谢（first-pass metabolism）率甚高，治疗/毒性比亦高，几无成瘾可能。成人应用，即使每日总用量达 24 mg，亦甚安全。常用量为 2～4 mg，每日 2～4 次。如用阿片类，则由大便排出量决定补液量不尽可靠，因为阿片类的抗动作用，可使液体封阻于肠腔（第三腔隙）。对感染性腹泻来说，抑制肠动亦有隐患，因为肠内容郁积有利于细菌侵袭，并使肠道对微生物的清除推迟，延长带菌时间。阿片制剂及抗胆碱能药对严重炎症性肠病亦有危险，因可能造成巨结肠病（mesacolon）。但消旋卡多曲（racecadotril）似不影响胃肠动力，故可能是一种实用的阿片样止泻剂。❸

治疗严重分泌性腹泻，动用潜具严重副作用药物，也是必要的。生长抑素同类物奥曲肽主要对类癌综合征和神经内分泌肿瘤具有强烈抗分泌作用，因其能抑制肿瘤分泌激素。现在已有新的长效制剂推出，应用简便。但对短肠综合征及艾滋病性腹泻，奥曲肽作用则甚有限。吩噻嗪、钙通道阻滞剂及可乐定等，虽有严重副作用，但如奥曲肽治疗未效，亦可试用。可乐定可用于阿片戒断时腹泻，偶亦用于糖尿病性腹泻。环氧合酶阻滞剂吲哚美辛，抑制前列腺素生成，有时亦可用于神经内分泌瘤、肠易激综合征和食物变态反应，而对急性辐射、艾滋病及直肠或结肠绒毛腺瘤所致腹泻，尤具宏效。但环氧合酶阻滞剂对炎症性肠病可能有害。糖皮质激素可使炎症性肠病时前列腺素和白细胞三烯产生减少，用药 5 小时后，即可使肠吸收功能提高。常规治疗无效的 Crohn 病，可用新的抗肿瘤坏死因子抗体（第 142 章）。

## A 级论证文献


❶Fontaine O, Gore SM, Pierce NF. Rice-based oral rehydration solution for treating diarrhea. Cochrane Datahase Syst Rev, 2000, (2): CD001264.
以大米为基础的口服补液剂治疗腹泻。

❷Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. N Engl J Med, 2000, 343: 463－467.
消旋卡多曲治疗儿童急性水泻。

❸Vetel JM, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhea. Aliment pharmacol Ther, 1999, 13(Suppl 6): 21－26.
消旋卡多曲与洛哌丁胺治疗成人急性腹泻的比较。

❹Rabbani GH. Teka T, Zaman B, et al. Clinical studies in persistent diarrhea: Dietary management with green banana or pectin in Bangladeshi children. Gastroenterology, 2001, 121: 554－560.
绿香蕉及果胶膳食治疗孟加拉儿童持续性腹泻的比较。

❺Sazawal S, Black RE, Bhan MK, et al. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. N Engl J Med, 1995, 333: 839－844.
印度急性腹泻幼儿的补锌疗法。

❻Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: Pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. J Pediatr, 1999, 689－697.
发展中国家儿童补锌预防腹泻和肺炎的随机安慰剂对照试验的综合分析。

❼Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: A systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001, 33(Suppl 2): S17－S25.
益生菌防治婴幼儿急性感染性腹泻的已发表随机双盲安慰剂对照试验的系统评述。

❽Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology, 2000, 119: 305－

309.
慢性回肠贮囊炎病人口服细菌维持疗法的双盲安慰剂对照试验。
❾Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with morphometric analysis. Gut, 2003, 52: 248 – 251.
布地奈德治疗胶原性结肠炎的随机双盲安慰剂对照试验(计量分析)。

## 推荐阅读

Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346: 334 – 349.
与艰难梭菌有关和无关的抗生素相关性腹泻的综述。
Bauer TM, Lalvani A, Fehrenbach J, et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. JAMA, 2001, 285: 313 – 319.
作者等的研究证明:沙门菌、志贺菌和寄生虫等所致院内感染已极罕见,住院3日后开始的腹泻,无需常规做此检查,除非病人另有高危特征。
Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. N Engl J Med, 2002, 346: 180 – 188.
有关乳糜泻的全面综述,包括流行病学,发病机制及并发症等内容。
Fieid M. Intestinal ion transport and pathophysiology of diarrhea. J Clin Invest, 2003, 111: 931 – 943.
有关肠离子转运生理和病理生理的杰出综述。
Powell DW. Approach to the patiert with diarrhea. In Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al (eds). Textbook of Gastroenterology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Willams & Wilkins, 2003.
专著《胃肠病学》中有关腹泻诊疗途径的论述。
Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. J Am Coll Nutr, 2000, 19: 165S – 175S.
本文指出乳糖耐受不良比人们想象的要多得多。

(王贵才,郭聚甫,庄坤 译;曾汉英,闫蓉,陈春英 校)

# 第 142 章

# 炎症性肠病

William F. Stenson

## 定义

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases;IBD)包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)和 Crohn 病,都是胃肠道的慢性炎症性病变。虽然可根据一系列临床、内镜和组织学表现作出诊断,但没有一项改变对二者具有绝对诊断意义,还有些病人的临床症候居二者之间,即所谓"待定结肠炎"(indeterminate colitis)。

溃疡性结肠炎时的炎症反应,一般只限于黏膜和黏膜下层,Crohn 病时的炎症则自黏膜至浆膜,贯穿肠壁。溃疡性结肠炎病变只限结肠,故结肠切除术即可根治。Crohn 病则可波及胃肠道任何部位,但以小肠远端和结肠最为常见。故切除 Crohn 病发炎肠段,不能治愈此症,炎症仍可复发。

## 流行病学

溃疡性结肠炎和 Crohn 病的发生率与患病率,因地而异,以北欧和北美白人发生最多,二者发生率皆约 5/100 000,患病率约 50/100 000。中欧和南欧较低,南美、亚洲和非洲更低。犹太人中,溃疡性结肠炎和 Crohn 病都比非犹太人常见。美国黑人中 IBD 发生率约为白人的 1/5 ~ 1/2,但近年来差距已在缩小。就北欧和北美而言,溃疡性结肠炎的发生率已趋稳定,但 Crohn 病则仍在增加。两种疾病的男女发生率皆相等。起病高峰年龄 15 ~ 25 岁,次高峰在55 ~ 65 岁间,虽然二者皆可在童年发生,但 15 岁前发生率甚低。

## 病因和发病机制

IBD 的最重要危险因素是阳性家族史。约 15% IBD 病人波及其一级亲属,患者一级亲属发生率,约为一般人口的 30 ~ 100 倍。患者一级亲属有生之年发病风险的最佳估计是 3% ~ 9%。一级亲属中发生率高,而患者配偶的发生率则不见增加。异卵双生的发病一致性(concordance)与同胞手足相同,应在意料中,但同卵双生两种病变的发病一致性则较高。NOD2 基因突变约见于 15% Crohn 病患者,该基因编码蛋白是对脂多糖起胞内受体作用。

IBD 时固有层有淋巴细胞、巨噬细胞和免疫系统其他细胞浸润。但深入检查激起免疫反应的抗原,仍未发现特异性微生物病原体。从溃疡性结肠炎病人血清中虽已发现抗结肠抗体,但其意义仍待澄清。IBD 也可能与未能抑制(或"下调"〈down-regulate〉)肠壁固有层因长期接触肠腔内抗原而正常发生并经过精密调谐的慢性低度炎症有关。

无论由哪种抗原激发,IBD 的发病机制中,都会涉及固有层 T 细胞的活化。Crohn 病时,活化的淋巴细胞主要似为产生干扰素 γ(IFN-γ)的 Th 1 淋巴细胞。促炎细胞因子(proinflammatory cytokines)如白介素 1(IL-1)和肿瘤坏死因子 α(TNF-α),纯属免疫反应的产物。静脉输注 TNF-α 抗体,对 Crohn 病有临床功效。在包括 IL-8 和白三烯 $B_4$(leukotriene $B_4$)的大量趋化物作用下,很多中性粒细胞进入发炎的黏膜。IBD 时的上皮损伤,似为来自中性粒细胞和巨噬细胞的活性氧(reactive oxygen)和包括 TNF-α 及 IFN-γ 在内的细胞因子作用所致。

剔除(knock out)小鼠 IL-2、IL-10 或 TGFβ1 基因,或有某些 T 细胞受体突变,即可发生结肠炎,而

转基因大鼠如引入人类 HLA-B27 基因,也会发生结肠炎。但这样的动物如在无菌环境(germ-free environment)生长,就不会发生结肠炎。

## 病理

溃疡性结肠炎和 Crohn 病各有其典型病理表现,但对任何一位特定病人来说,他们的病理改变的特异性,未必达到能对该二疾病甚至其他疾病如感染性结肠炎、缺血性结肠炎等作出鉴别的程度(表 142-1)。IBD 时由病理表现评估的病变活动性,未必与临床及内镜检查时的评估相当。

溃疡性结肠炎时,炎症始于直肠,向近端延伸一段距离后,突然中止,受累和未受累黏膜间,境界分明。轻型病例只有浅表糜烂,较重病例溃疡可能较大,但亦甚浅表,只有极重病例才会深及黏膜肌层。可能见到炎症性息肉及假息肉。溃疡性结肠炎的病理改变,大多只限于黏膜和黏膜下层,只有暴发性病变时,才会波及固有肌层。活动性溃疡性结肠炎的特征是黏膜和黏膜下层有中性粒细胞,腺窝腔内有中性粒细胞汇集(腺窝脓肿)。可见黏液缺失、黏膜水肿、血管充血及局灶性出血。除急性活动性病征外,还可见到慢性病征,如固有层中淋巴细胞汇集,并有浆细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞浸润。

**表 142-1**

**溃疡性结肠炎与 Crohn 病的比较**

| | 溃疡性结肠炎 | Crohn 病 |
|---|---|---|
| **病理** | | |
| 直肠受累 | 皆有 | 常见 |
| "跨越性损害" | 从无 | 常见 |
| 全壁受累 | 罕见 | 常见 |
| 肉芽肿 | 偶见 | 常见 |
| 肛周病变 | 从无 | 常见 |
| "鹅卵石"黏膜 | 罕见 | 常见 |
| **放射线征** | | |
| "领扣样"溃疡 | 常见 | 偶见 |
| 小肠受累 | 从无 | 常见 |
| 断续性受累 | 从无 | 常见 |
| 成瘘 | 从无 | 常见 |
| 狭窄 | 偶见 | 常见 |
| **内镜检查** | | |
| 口疮性溃疡 | 从无 | 常见 |
| 断续性受累 | 从无 | 常见 |
| 直肠幸免 | 从无 | 常见 |
| 线性或匐行性溃疡 | 从无 | 常见 |
| 回肠末端溃疡 | 从无 | 常见 |

**表 142-2**

**炎症性肠病的轻重标准**

| | |
|---|---|
| 轻型: | 大便次数每日 4 次以下,血便无或甚微,不发热,血沉 <20 mm/h |
| 中型: | 介于轻型和重型之间 |
| 重型: | 大便次数每日 6 次以上,并有血便、发热和贫血,血沉 >30 mm/h |

Crohn 病时,肠管增厚、质硬。肠系膜亦增厚、水肿而挛缩,把肠管固定在一个位置。贯壁炎症可使肠袢缠结在一起。肠壁各层皆增厚,肠腔则变窄。如发现"跨越性损害"(skip lesions),即两受累区间,为一段正常肠管所分隔,即提示 Crohn 病。结肠发炎而直肠幸免,更符合 Crohn 病而非溃疡性结肠炎。Crohn 病的最早损害是口疮样溃疡(aphthous ulcer),特点是见于小肠集合淋巴结(Peyer patches)和结肠淋巴细胞集结处。随着病情的发展,溃疡亦渐增大而呈星状或为匐行性。星形溃疡的黏膜则呈鹅卵石状。溃疡基底发生裂隙,向下透过肌层到达浆膜。黏膜下淋巴细胞集结,并向固有肌层延伸。肉芽肿常见于 Crohn 病,溃疡性结肠炎则否。

## 临床表现

### 溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎的突出症状是腹泻,便中常有血液(表 142-2)。由于直肠发炎、激惹,大便次数多而量少。便意窘迫和便失禁,可使病人社会活动受到限制。其他症状如发热和疼痛,后者可在下腹或在直肠。结肠全部或大部受累时,系统性症状如发热、不适及体重减轻等更为常见,对病人工作影响也比腹泻为甚。有些病人特别是老年人由于直肠痉挛大便难以通过,因此是诉述便秘而非腹泻。溃疡性结肠炎可以暴发性起病,出现血性腹泻,但更多是起病隐匿,由非血性腹泻发展为血性腹泻。溃疡性结肠炎起始的解剖范围不一,自局限于直肠至全结肠炎皆属可能。最常见的情况则是取慢性间歇性过程,急性发作持续数周至数月,其间穿插以长时间的静息期,但也有相当数量病人是取慢性持续性经过。

轻型和中型溃疡性结肠炎时,结肠受累区可有压

痛，直肠检查可有触痛或指套有血。重型病例则更可能出现发热和心动过速。

贫血和白细胞计数增多、血沉加速，能印证病情严重，对临床严重发作的病程随访亦有助益。腹泻严重时，可见电解质紊乱，特别是血钾减低。

## Crohn 病

Crohn 病有 3 种主要表现类型：(1) 回肠和盲肠病变(40% 病例)；(2) 病变局限于小肠(30%)；(3)病变局限于结肠(25%)。消化道更近端如口腔、舌、食管、胃、十二指肠受累的情况则要少见得多。

主要症状是腹泻、腹痛和体重减轻，三者中任何一项都可成为病人的最突出症状。起病情况可能并不激烈，在考虑此病诊断前，患者可能已有数月甚至数年腹部隐痛和间歇性腹泻史。几乎所有 Crohn 病患者都有腹泻，但腹泻表现则因病变的解剖部位而异。结肠病变特别是直肠受累时，腹泻量少而便意窘迫、里急后重。直肠炎症使其丧失膨胀性能，虽少量粪便进入不能膨胀的直肠，也会立即产生窘迫的便意。直肠长期发炎和瘢痕化，肠壁变硬而不能膨胀，可使病人大便失控。病变限于小肠时，大便量多而无便意急迫及里急后重感。回肠末端严重受累和已切除末端回肠的病人，可出现胆盐性腹泻或脂泻。

疼痛部位和类型，与病变所在部位相关。回肠受累时，饭后右下腹部出现痉挛性疼痛，与肠腔狭窄所致间歇性部分梗阻有关。故腹痛同时可伴有腹胀、恶心和呕吐。Crohn 病无论解剖部位限于何处，多数病人都有一定程度消瘦，这是由于吸收不良或因疼痛、腹泻、食欲不振而进食减少所致。发热发冷常与病情活动有关，低热可能是病人首先关注到的活动症候。无论是药物还是手术促使病情缓解，都会使病人体力增加，感觉良好。但 Crohn 病像溃疡性结肠炎一样，也是一种复发和缓解互见的病变。约 30% 轻至中度活动的 Crohn 病患者，在安慰剂治疗下，不出 4 个月病情缓解。反之，病情缓解未做治疗的病人，约 30% 不出 1 年也会复发，2 年内复发率可达 50%。

Crohn 病患者体检所见，视病情轻重和分布而异。唇、牙龈或颊黏膜处常见口疮溃疡。腹部可有压痛，主要即在病变活动区。如有肠袢、肠系膜增厚及脓肿，可能有包块触及，位置常在右下腹部。如肛门附近有瘘道开口、硬结、发红或压痛，提示已有肛周病变发生。

实验室检查一般皆无特异性。贫血可能由于慢性病、失血及营养素(铁、叶酸、维生素 $B_{12}$等)缺乏。白细胞数轻度增高提示活动性病变，但明显增高则提示脓肿或其他化脓性并发症。血沉已被用于追踪病情活动性，但结肠病时血沉增速常比回肠病时为甚。低蛋白血症说明营养不良。回肠病变或切除 100 cm 以上，血清维生素 $B_{12}$水平将因吸收不良而减低。

## 肠外征象

IBD 虽主要侵害肠管，但其他脏器系统亦可伴有症候，而且可能比肠管病变问题更大，如硬化性胆管炎(sclerosing cholangitis)、关节强直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)等。肠外症候可分为两大类：(1)继肠病活动后发生的临床活动性症候；(2)临床活动性症候与肠病的临床活动性无关。

IBD 最常见的肠外症候是关节炎，包括结肠炎性关节炎(colitic arthritis)和强直性脊椎炎。前者是侵害膝、髋、踝、腕、肘等处的游走性关节炎，与肠病的病程平行；肠管炎症治疗收效，关节炎亦可改善。后者(第 279 章)表现为晨起僵硬、下背痛和腰部前弯，病情可进行性加重而致残废。溃疡性结肠炎病人发生强直性脊柱炎的概率，是一般人群的 30 倍。非类固醇抗炎药虽能使炎症和疼痛减轻，但不能制止病情的进展。IBD 药物治疗及结肠切除术，亦无助于强直性脊椎炎。骶髂关节炎(sacroiliitis)即骶、髂二骨之间的炎症，可与强直性脊椎炎偕发，但单发实更常见。溃疡性结肠炎病人中，约 15% 有骶髂关节炎的放射线征，但大多皆无症状。

IBD 的肝脏并发症包括脂肪肝、胆管周围炎、慢性活动性肝炎和肝硬化。胆道系统并发症有硬化性胆管炎(溃疡性结肠炎)和胆石症(Crohn 病)。回肠病变或回肠切除者由于胆盐吸收不良致使胆盐储备减少，可能发生胆固醇结石。胆管周围炎是 IBD 病人最常见的肝并发症，但常无症状。碱性磷酸酶常增加，胆红素增高较少。

硬化性胆管炎(第 157 章)为一慢性胆汁淤积性肝病，以肝内和肝外胆管纤维增生性炎症为特色。虽然溃疡性结肠炎病人中，发生硬化性胆管炎的不过 1% ~4%，Crohn 病患者中更为少见，但硬化性胆管炎病人则大多皆有 IBD。结肠切除术和肠病药物治疗，不能改变此症的历程，现在硬化性胆管炎已是成人进行肝移植的最常见指征之一(第 157 章)。

IBD 的两种常见皮肤并发症是坏疽性脓皮病(pyoderma gangrenosum)和结节性红斑(erythema no-

dosum)(第476章)。坏疽性脓皮病损害几乎都是在急性结肠炎发作期间发生的,口服皮质类固醇控制结肠炎或皮内应用皮质类固醇,常可消失;少数病例须做结肠切除。结节性红斑尤多见于儿童Crohn病时,肠病活动后,皮肤损害亦随之活动。

IBD的眼并发症是葡萄膜炎(uveitis)和巩膜表层炎(episcleritis)(第465章)。皮质类固醇和扩瞳药局部治疗,可防止瘢痕化和失明。

## 诊断性检查

### 放射线检查

溃疡性结肠炎和Crohn病时,放射线征都未必与病变活动性充分平行。故评估活动度,临床反应及内镜检查更为实用。

溃疡性结肠炎早期,受累肠段钡灌肠可能正常,或为膨胀性受限,故肠腔狭窄、缩短而呈管状。结肠袋标志消失,结肠由正常的弯曲状态变为平直(图142-1)。空肠对比检查可见黏膜呈细粒状,表面稍显不整。病情较重时,颗粒性改变更粗,终呈结节状;溃疡向黏膜纵深发展,侧面可见钡剂向结肠腔外延伸,汇集如小领扣。

Crohn病最早能由空气对比钡灌肠发现的是口

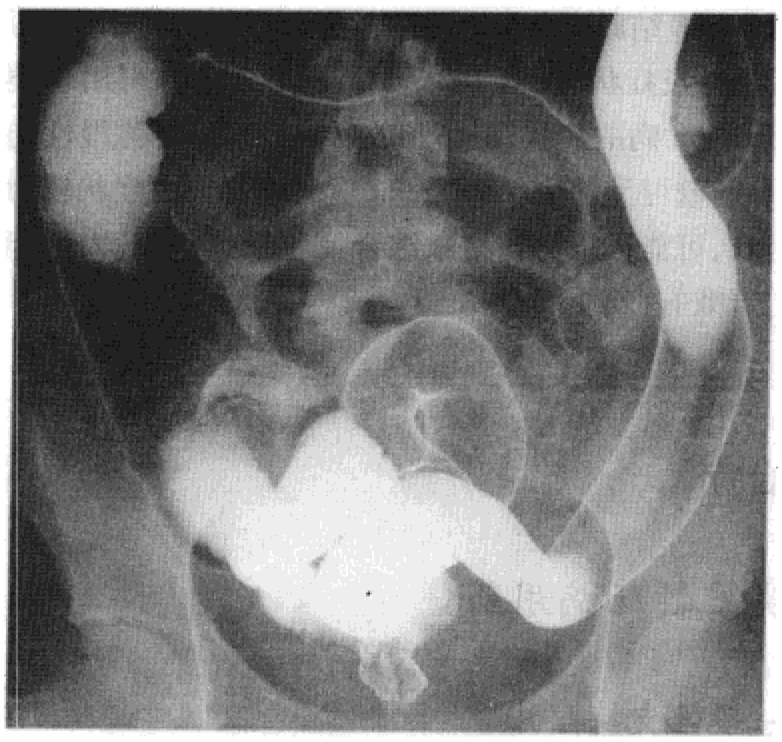


**图142-1** 溃疡性结肠炎病人,空气对比钡灌肠显示乙状结肠和降结肠肠腔变窄,结肠袋标志消失。

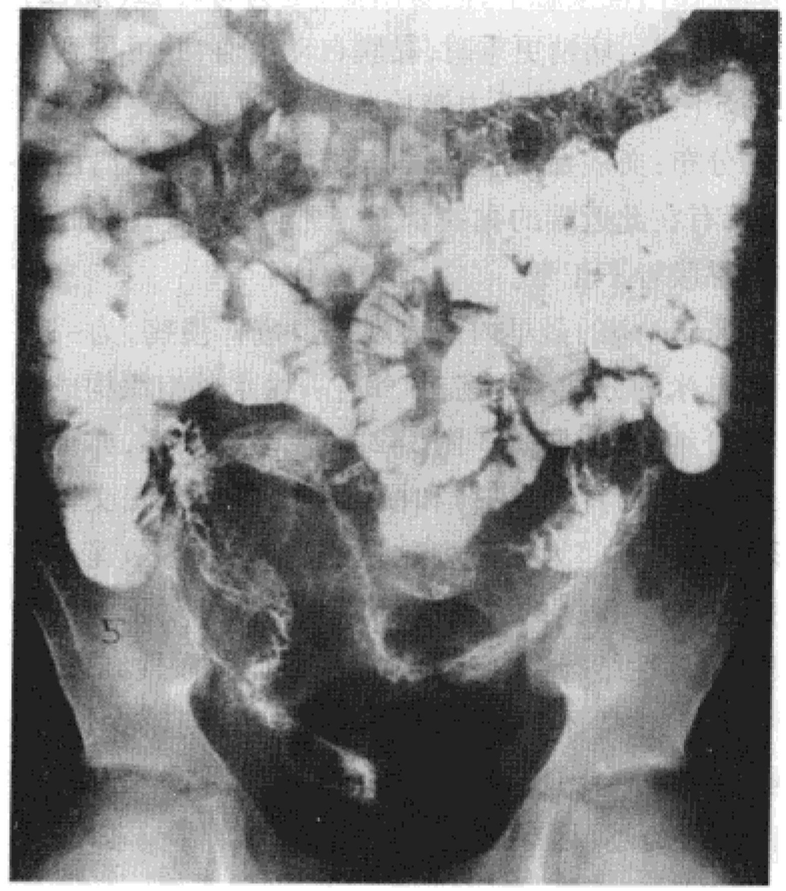


**图142-2** 回肠Crohn病患者,小肠全长造影显示肠腔变窄,黏膜溃疡,充钡肠袢因肠壁增厚而分开。

疮样溃疡,表现为钡剂分散性小量汇集,其外为炎症性浸润的透线晕轮(translucent halos)。这些小溃疡常为多发性,其间黏膜正常。随着Crohn病情的发展加剧,口疮样溃疡亦增大、加深,相互连接形成线状溃疡,其间黏膜放射线像上呈结节样,即所谓***鹅卵石化***(cobblestoning)过程。溃疡不断向深度发展,可能形成脓肿或瘘管。造影检查比内镜更易发现瘘管。贯壁炎症和纤维化,使肠管膨胀性能受限,管腔直径变小,形成狭窄。像瘘管一样,狭窄也是造影比内镜检查更易发现。贯壁炎症和纤维化使肠壁增厚,发炎小肠充钡肠袢间空隙增大(图142-2)。小肠Crohn病可由小肠全长追踪或钡灌注法进行评估。CT和超声则可用于脓肿和其他液体聚集以及肠壁增厚的鉴定。

### 内镜检查

溃疡性结肠炎内镜检查的最早发现是直肠出现弥漫性红斑,失去其正常的细微血管结构(彩页3图142-3)。通常红斑还伴有黏膜水肿,后者在内镜下表现为直肠瓣变钝、血管丧失正常结构,黏膜出现颗粒性外观。黏膜炎症还伴有微黄色分泌物出现。发炎

的黏膜在内镜接触下，甚易出血，是为**易碎性(脆性)**(friability)。病情更重时，黏膜自动出血，并可见到小溃疡。溃疡性结肠炎内镜检查的一项重要改变是病变的分布：炎症始于直肠，向近端延伸一段距离后中止；所有在此近端的黏膜都是正常的，而所有在此远端的黏膜皆不正常。

Crohn 病的最早内镜表现是口疮样溃疡，为一直径数毫米的分立小溃疡，其外有一由水肿组织构成的红色纤细晕轮(彩页3 图 142-4)。溃疡圆形，亦可为长形而呈匐行性。纵行和横行溃疡可能互相交错而形成小格，其间为无溃疡黏膜的鹅卵石样区(彩页3 图 142-5)。深凿的大溃疡可能环绕以外观正常的黏膜。溃疡性结肠炎时甚为突出的黏膜弥漫性红斑、水肿和颗粒性等不规则改变，Crohn 病时则较少见，要到较后期才会出现，直肠也未必受累。黏膜受累区常有正常"跨越"区穿插其间。

## 鉴别诊断

就很多重要治疗决策而言，区分溃疡性结肠炎和 Crohn 病并不是特别重要的。但如拟手术治疗，区分就很重要。如医生深信病人是溃疡性结肠炎而非 Crohn 结肠炎，即可推荐结肠切除术和回肛吻合术的治疗方法。

炎症反应的解剖布局，可能有助于溃疡性结肠炎与 Crohn 病的鉴别。溃疡性结肠炎时，炎症见于直肠，并向近端延伸一定距离，病变广泛时，可延至盲肠。溃疡性结肠炎虽不累及小肠，但回肠末端也可能有数厘米黏膜发炎，惟无溃疡形成。如直肠幸免，或发炎黏膜间有不发炎区(跨越区)穿插，则 Crohn 结肠炎可能性更大。溃疡性结肠炎不仅沿结肠长轴延续，炎症程度亦与此一致，任何水平上周缘受累都是对称的。Crohn 结肠炎则与此不同，深在的线性溃疡间，可见正常黏膜区。有利于 Crohn 病的一项主要鉴别标志是贯壁炎症性改变的存在，溃疡性结肠炎的炎症则只限于黏膜和黏膜下层。肛周广泛受累并有瘘管及溃疡形成，提示 Crohn 病。非干酪性肉芽肿虽说提示 Crohn 病，但即使是 Crohn 病患者，活检时大多亦无肉芽肿见到。尽管有以上这些区别，但仍有一定数量的 IBD 病人，未能确定为哪种损害，而被认为是"待定结肠炎"。

志贺菌、阿米巴、贾第虫、大肠杆菌 O157: H7 和弯曲菌感染，可出现血性腹泻和腹部痉挛性疼痛，内镜检查亦与溃疡性结肠炎同(第 323 章)。但除阿米巴病外，这些感染性病变与 IBD 有一重要区别，即它们的腹泻，只限于数日至数周，而 IBD 时的腹泻持续时间一般都更长。大便培养细菌病原体和阿米巴病的血清学试验，有助于感染性腹泻与 IBD 的鉴别。以长期腹泻出现的病人，须考虑其他原虫病如贾第虫病等。假膜性结肠炎可以大量水泻出现，并可持续数日至数月，但乙状结肠镜检查黏膜有小的膜状斑片贴附，即可据以诊断。IBD 急性加剧病人，初步检查即应包括大便艰难梭菌毒素，特别是近期用过抗生素的病例。

以直肠出血为主要表现的轻型溃疡性结肠炎，可能与痔及肛裂混淆(第 143 章)。如有便意窘迫及腹泻，则更符合溃疡性结肠炎。乙状结肠镜检查鉴别溃疡性结肠炎与其他肛周病变应非难事。

胶原性结肠炎亦为一慢性炎症性病变，病理特征为结肠黏膜上皮下层胶原沉积甚厚(第 141 章)。临床典型表现为中年妇女出现慢性水泻。内镜检查黏膜似有轻度炎症，但更常见的情况则是完全正常；活检可以确诊。缺血性结肠炎也应列人 IBD 初发时的鉴别诊断范围，老人及其他有缺血性疾病特定风险的人，应作此考虑(第 144 章)。憩室炎可能很难与急性 Crohn 结肠炎分开，但它往往是更急性的病变，而无慢性炎症状态(第 143 章)。肠淋巴瘤亦可出现类似 Crohn 病的症状，但小肠放射线检查可见弥漫性受累，肠壁可见肿块。如 Crohn 病病程甚长而症状较为轻和，可能很难与肠易激综合征鉴别，有些病人可能二者兼有(第 135 章)。

## 治疗

### 炎症性肠病用药

#### 一般性支持疗法

轻型 IBD 患者，应用止泻剂(一般为洛哌丁胺

〈loperamide〉及地芬诺酯〈diphenoxylate〉),可减少大便次数,减轻便意窘迫。抗胆碱能药如颠茄酊、克利胺(clidinium)、普鲁本辛(propantheline bromide)、盐酸双环维林(dicyclomine hydrochloride)等,可使腹痛及直肠窘迫减轻。有一种特别有效的止泻与解痉合剂,即阿片粉剂(25 mg)与颠茄(15 mg)联合治疗。但严重结肠炎时,止泻与解痉剂即须禁忌,因有诱发中毒性巨结肠之虞。治疗IBD,不应包括长期应用麻醉剂止痛的内容。但抗抑郁剂有时可能有助。非类固醇抗炎药可使IBD临床活动更为加剧,故须慎用。

营养处理在溃疡性结肠炎治疗中意义不大。患者应回避可使症状加剧的特定食物(主要是高纤维性食物)。营养处理在Crohn病人中的作用则重要得多,因为很多病人热量摄入皆嫌不足,维生素 $B_{12}$、维生素D、钙、镁、铁等皆可吸收不良。全胃肠道外营养和肠道灌注,皆可使肠腔抗原负荷减少而使肠内炎症减轻。

### 氨基水杨酸盐

柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)由5-氨基水杨酸(5-ASA)组成,磺胺吡啶上有一偶氮键(表142-3)。结肠中细菌使偶氮键裂解,释出活性成分5-ASA进入肠腔。5-ASA不在结肠吸收,似作用于腔内而起到局部治疗作用。柳氮磺胺吡啶单独用于溃疡性结肠炎和Crohn结肠炎的轻至中型急性发作,已获成功,对轻型病例不失为首选药物。本品治疗收效率与剂量相关,日量4 g以上时,收效较好。柳氮磺胺吡啶治疗有效的病人,一般是在用药后2~3周显效,但也有些人需经4周以上,始见效验。剂量相关性毒性反应如头痛、恶心呕吐、腹部不适等,是与血清水平有关,但过敏反应(皮疹、发热、再生障碍性贫血、狼疮样皮疹、肝炎、粒细胞缺乏、自身免疫性溶血等)则非如此。柳氮磺胺吡啶还常引起精子形态和数量方面的改变,导致可逆性不育。本品还抑制叶酸吸收,是空肠刷状缘中叶酸轭合酶(folate conjugase)的竞争性抑制剂。故一般都应补充叶酸(1~2 mg/d)。

如单以5-ASA口服,将因吸收迅速而未能在肠腔形成很高浓度。美国现有5-ASA是用作灌肠和栓剂(suppository)。有几种制剂可使5-ASA到达结肠,即通过一偶氮键连接两个5-ASA;或对5-ASA颗粒进行包被,使之在结肠和回肠末端pH >7的情况下溶解释出;或装入半透膜胶囊,使其5-ASA 65%在结肠、35%在小肠中释出。

### 皮质类固醇

皮质类固醇口服,对轻至中型溃疡性结肠炎及Crohn病有效。胃肠道外治疗则应为重型病例保留。泼尼松(prednisone)治疗重型病例的一般起始剂量为40 mg/d,并持续至症状开始减轻后,再逐渐减量。如慑于泼尼松副作用,开始用量不足,则取得正面效果的可能将减小。有些病人当泼尼松减至某一水平时,病变又将活动(类固醇依赖性)。对多数病人来说,清晨一次性服药的疗效,与分次服用相同。脓肿尚未引流以及症状系狭窄或纤维化过程所致的病例,不应以皮质类固醇治疗。缓解期间的溃疡性结肠炎及Crohn病,以皮质类固醇维持治疗不能防止复发。皮

**表142-3**

**5-氨基水杨酸制剂**

| 制剂 | 发送 | 分布 | 剂量* |
|---|---|---|---|
| **局部用药** | | | |
| 氨基水杨酸栓剂 | 直接 | 直肠 | 500 mg每日1~2次 |
| 氨基水杨酸灌肠剂 | 直接 | 左侧结肠 | 4 g加水60 mL睡前 |
| **口服剂** | | | |
| 柳氮磺胺吡啶 | 细菌偶氮还原酶 | 结肠 | 4~6 g分次服用 |
| 地泊铵 | 细菌偶氮还原酶 | 结肠 | 1.5~3.0 g分次服用 |
| 5-氨基水杨酸 | pH >7时释出 | 回肠远端,结肠 | 2.4~4.8 g分次服用 |
| 喷他沙 | 定时释出乙基纤维素微粒 | 回肠,结肠 | 3~4 g分次服用 |

*剂量皆指活动性病变时用量,维持量亦与此相似,但有些医生所用维持量较低。

质类固醇的很多副作用，是影响其在 IBD 中应用的主要原因（第 31 章）。

### 免疫调节剂

免疫调节剂（immunomadulators）是通过阻断淋巴细胞增生、激活或效应器机制而发挥作用的。硫唑嘌呤（azathioprine）及其代谢物 6－巯嘌呤（6-mercaptopurine，6-MP）治疗 IBD，已积累丰富经验，环孢多肽（cyclosporine）和氨甲喋呤（methotrexate）的应用经验要少些。硫唑嘌呤和 6-MP 治疗活动性 Crohn 病及保持缓解有效，但对溃疡性结肠炎作用如何，尚未尽悉。6-MP 起始剂量一般为 1～1.5 mg/kg，硫唑嘌呤为 2.0～2.5 mg/kg。治疗开始到临床疗效出现，一般须经 3～6 月的延搁。皮质类固醇治疗无效（顽固性病例）和对皮质类固醇产生依赖性的病例，可改用这类药物。先应在皮质类固醇治疗的同时，加用 6-MP 或硫唑嘌呤，估计二者皆已收效时，再将皮质类固醇剂量逐渐抽减。大多数医师主张在以 6-MP 或硫唑嘌呤取得缓解后，仍维持用药数年。影响 6-MP 和硫唑嘌呤应用的主要因素是毒性反应，二者皆常致白细胞减少，引起胰腺炎，并可使淋巴瘤的发生风险增加。氨甲喋呤无论口服或注射，对活动性 Crohn 病皆有效。严重溃疡性结肠炎致须考虑结肠切除术的病例，静脉注射环孢多肽亦可使炎症减轻。

### 抗生素类

除已有明显脓毒症外，抗生素在溃疡性结肠炎的处理上，作用不大。抗生素不能影响缓解率，而发生抗生素相关的假膜性结肠炎的风险，则是必须郑重考虑的。抗生素在 Crohn 病的治疗中作用较大，可用于化脓性并发症的治疗，特别是脓肿形成和肛周病变，但对脓肿仍以手术引流为第一要务。甲硝唑（metronidazole）［10～15 mg/（kg·d）］治疗肛周 Crohn 病有效，对 Crohn 结肠炎疗效亦与柳氮磺胺吡啶相当。甲硝唑的主要副作用是末梢神经病，与剂量相关，停药后常可消失。环丙沙星（ciprofloxacin）500 mg 每日 2 次，持续数周，有些病例亦可收效。

## 溃疡性结肠炎的内科治疗（图 142-6）

### 直肠炎

对活动性溃疡性直肠炎，有一收效较快、较好的治疗方法，即夜间以 5-ASA 保留灌肠或用其栓剂，并常佐以氨基水杨酸口服。皮质类固醇灌肠亦可。5-ASA 栓剂及皮质类固醇泡沫剂，皆可用于结肠远端约 20 cm 病变；5-ASA 及皮质类固醇保留灌肠治疗活动性病变范围，则可上达结肠远端约 60 cm 处。另一治疗直肠炎及远端结肠炎的方法是口服氨基水杨酸，但可能须经 3～4 周始能收效。

### 广泛性结肠炎

轻至中度活动的结肠炎和近端波及乙状结肠的病例，初治首选氨基水杨酸口服，剂量增加疗效亦可增长。活动度更高（大便次数 >5～6/d）的病例，希望

| 病情 | 治疗 |
| --- | --- |
| 直肠炎 | 5-ASA灌肠或5-ASA栓剂或5-ASA口服药或皮质类固醇灌肠 —活动持续→ 泼尼松或免疫调节剂 —活动持续→ 结肠切除 |
| 轻至中度全结肠炎 | 5-ASA口服 —活动持续→ 泼尼松 —活动持续或类固醇依赖性→ 免疫调节剂或结肠切除 |
| 重或暴发性全结肠炎 | 注射类固醇 —活动持续→ 环孢多肽或结肠切除 |
| 病情缓解 | 口服5-ASA维持 |

**图 142-6** 溃疡性结肠炎的治疗方案。ASA＝氨基水杨酸。

更快收到疗效的病例，以及氨基水杨酸治疗3～4周仍无效验的病例，首选疗法为泼尼松口服。腹泻严重、有系统性症状以及便中有明显血液的病人，应由40 mg/d开始治疗，多数病人口服皮质类固醇后不出数日，即可收效。待症状控制后，可将泼尼松每1～2周抽减5～10 mg。口服泼尼松治疗有效并能完全抽除的病人，应以氨基水杨酸维持治疗。

皮质类固醇治疗无效或虽能收效但任何时候抽除都会导致病情再发(类固醇依赖性)的病例，可供选择的对策是：无限期应用皮质类固醇，选用一种免疫调节剂(硫唑嘌呤或6-MP)，以及结肠切除术。但大剂量皮质类固醇持续治疗时间过长，是溃疡性结肠炎处理上最常见的严重失误。如病人已用相当剂量(泼尼松量>15 mg/d)，持续已达6月以上，即应郑重考虑试用免疫调节剂或结肠切除术问题。

最常见的住院原因是顽固性腹泻，当然失血也是常见问题。严重活动性溃疡性结肠炎，应检查中毒性巨结肠。严重溃疡性结肠炎时，禁用抗胆碱能药和止泻剂，因有诱发中毒性巨结肠之虞。主要治疗措施是卧床休息，静脉补液和静脉注射皮质类固醇(氢化可的松300 mg/d；泼尼松60～80 mg/d；或甲泼尼龙〈methylprednisolone〉48～60 mg/d)。营养不良者，应予全胃肠道外营养。如有腹膜或系统性感染症候，应注射抗生素。经此治疗7～10日仍未好转的病人，应考虑结肠切除或试用环孢多肽(静注)。

### 维持疗法

氨基水杨酸可使溃疡性结肠炎病的复发率减低，几乎所有病人都应接受维持治疗。柳氮磺胺吡啶3～4 g/d疗效虽大于2 g/d，但一般推荐量仍为2 g/d。皮质类固醇维持治疗无效，故不应用。6-MP对溃疡性结肠炎维持疗法的经验，大多来自急性病变在6-MP治疗下得以控制的病例，这些病人停用6-MP复发率甚高。

## CROHN 病的内科治疗(图142-7)

### 一般治疗

Crohn病很难提出一套普遍适用的治疗方案，因为病变的解剖部位、临床表现和胃肠道并发症如瘘管、脓肿、狭窄及穿孔等，都可有很大差异。治疗效验可针对病人困扰最大问题，进行经验性临床评估和监测。

处理Crohn病的一个常见问题是病人症状轻重与病情活动客观症候之间的差异。腹痛和腹泻甚重的病人，内镜或放射线检查时可能改变甚微。已做回肠切除的病人，单由手术即可发生明显腹泻。

| 病情 | 治疗 |
|---|---|
| 结肠炎或回结肠炎 | 5-ASA口服或甲硝唑、环丙沙星 →(活动持续) 泼尼松 →(活动持续或类固醇依赖性) 免疫调节剂 →(活动持续) 手术或infliximab |
| 回肠炎 | 泼尼松 →(活动持续) 免疫调节剂 →(活动持续) 手术或infliximab |
| 瘘 | IPN或免疫调节剂或infliximab →(未闭合) 手术 |
| 脓肿 | 抗生素、引流、切除 |
| 炎症梗阻 | Ⅳ输液、鼻胃插管吸引、注射类固醇 →(无效) 手术 |
| 瘢痕化梗阻 | Ⅳ输液、鼻胃插管吸引 →(无效) 手术 |
| 肛周病 | 抗生素及手术引流 |
| 缓解期 | 口服5-ASA或免疫调节剂维持 |

**图142-7**　Crohn病治疗方案。ASA=氨基水杨酸；IV=静脉注射；TPN=全胃肠外营养。

## 活动性病变

对轻至中度活动的结肠或回结肠性 Crohn 病，首先应以氨基水杨酸治疗。5-ASA 口服制剂喷他沙(pentasa)，在回肠中利用率比柳氮磺胺吡啶及阿沙可尔(Asacol)高，故对回肠炎及回结肠炎病人可能是更好的选择。甲硝唑口服 10～15 mg/kg/d 或环丙沙星(ciprofloxacin)500 mg 每日 2 次，是氨基水杨酸外另一可用于 Crohn 结肠炎的药物。氨基水杨酸或甲硝唑治疗无效、回肠病变和高度活动性结肠或回结肠病时，泼尼松当为首选药物。收效常比氨基水杨酸快。Crohn 病患者如有腹痛、发热和白细胞数增多，皮质类固醇治疗前，应先作 CT 扫描以除外脓肿。

已由皮质类固醇治疗取得临床缓解的病人，激素量应以何速度抽减，尚无对照试验明确，只能酌情处置。一般泼尼松可以较快(5～10 mg/1～2 周)由 40 mg/d 减至 20 mg/d，不致诱导活动。如病人尚未用过 5-ASA 制剂，应加用此药，以提高皮质类固醇撤除成功的概率。一旦泼尼松剂量已减至 20 mg/d，抽减即应放慢，至每 10～14 日减量 5 mg；如症状再现，应再为增量。此时对大多数病人来说，最好是试用一种免疫调节剂，6-MP 或硫唑嘌呤；皮质类固醇持续 3～4 月，再逐渐抽减。按此方案，约 60% 皮质类固醇依赖性病人都能撤除皮质类固醇；如有狭窄或局部受累，亦可手术。

英夫利西单抗(infliximab)是作用于 TNF 的鼠－人嵌合单克隆 IgG1 抗体，能有效促使瘘管闭合，治疗活动性 Crohn 病。●本品主要用于硫唑嘌呤及 6-MP 治疗未效的病例。今后可能与免疫调节剂合用，但目前尚未见到联合疗法方面的研究报道。更新选项那唑单抗(natalizumab)，为整联蛋白特异性人单克隆抗体，活动性 Crohn 病随机试验有效。●

重度 Crohn 病的治疗原则，与重度溃疡性结肠炎相似：患者住院，禁食禁水，静脉补液，注射皮质类固醇。收效后，改为大剂量口服(泼尼松 40 mg/d)，以后逐渐抽减。皮质类固醇注射 1 周尚无效验的重度 Crohn 病患者，应考虑手术。全胃肠道外营养一个疗程，亦有助于治疗。

## 维持疗法

皮质类固醇或手术治疗取得缓解的病例，应建议氨基水杨酸维持疗法。本品对 Crohn 病的维持疗效，不像溃疡性结肠炎时那样明确、肯定。由 6-MP 或硫唑嘌呤取得缓解的病例，应以这类药物维持，已对皮质类固醇产生依赖性的病例，亦应改用这类药物。皮质类固醇不能用于维持疗法。

## 手术

约 20%～25% 广泛溃疡性结肠炎病例终做结肠切除术，一般都是由于药物治疗未能充分收效。结肠切除对溃疡性结肠炎亦为根治手术。中毒性巨结肠和暴发性严重发作而无中毒性巨结肠的病例，需做紧急结肠切除术。溃疡性结肠炎的规范手术是直肠结肠切除术和 Brooke 回肠造口术。最为人熟知的备选手术是直肠结肠切除及回肠吻合术，即以末端 30 cm 回肠作一囊袋，囊袋末端经肛管送出。回肛吻合术囊袋并发炎症，可以益生菌治疗。●是否作结肠切除术，应从病人年龄、经济条件和病程长短等方面综合考虑。溃疡性结肠炎病程久远的病人，考虑结肠切除术时，还应将恶变风险考虑在内。如其他方面的手术指征尚在两可之间，恶变风险可能有助于手术抉择。

约 60% Crohn 病患者，在确诊后 10 年内因此症而接受手术。由于手术切除对 Crohn 病并非根治性，仍有复发可能，因此在组织切除量上，应取更保守的态度。药物治疗无效，也是 Crohn 病手术的常见原因，这与溃疡性结肠炎是相似的，但 Crohn 病患者亦常因并发症(如梗阻、瘘管、脓肿等)的需要而手术。还可以手术治疗来停止药物治疗(一般皆为皮质类固醇)。小肠 Crohn 病时，最常施行的手术是节段性切除，以解除梗阻或瘘管。但手术后复发至需再次手术的，回肠及回结肠切除 10 年后约为 50%，15 年后约 75%。Crohn 病结肠炎的内镜和手术治疗包括肠段切除、结肠次全切除及回直肠吻合术，以及结肠全切除及回肠造口术。结肠广泛病变并波及直肠时，首选手术为直肠结肠完全切除并作 Brooke 回肠造口术。

结肠完全切除及回肠吻合术对Crohn结肠炎则欠稳妥,因为回肠段Crohn病复发形成新囊袋,仍需再次手术,造成回肠大段丧失。

## 并发症

溃疡性结肠炎最严重的并发症是中毒性巨结肠,即结肠扩张直径达6 cm以上,同时病人临床情况恶化,而有发热、心动过速及白细胞增多。体检可见体位性低血压、结肠分布区压痛和肠鸣音减弱或消失。解痉药和止泻药能引起中毒性巨结肠或使之加剧。内科治疗旨在减低穿孔概率,尽快恢复结肠正常运动功能。患者应停食停水,鼻胃插管开始吸引。静脉输液补偿水与电解质,预料将因穿孔发生腹膜炎时,应用广谱抗生素,胃肠道外应用皮质类固醇,剂量应相当于泼尼松40 mg/d以上,病情改善表现为腹痛减轻、肠鸣恢复。病情恶化则可出现反跳痛、腹围增加和循环衰竭。如内科治疗24~48小时仍无临床改善迹象,穿孔风险将大为增加,应予手术。

脓肿和瘘管是Crohn病的常见并发症,皆为黏膜裂隙或溃疡经肠壁发展进入肠外组织所致。肠内容物经裂隙逸入腹腔,即可发生脓肿。炎症性过程发展,穿越邻近脏器壁或通达腹壁外,即成瘘管。约15%~20% Crohn病患者有脓肿发生,回肠末端尤为常见。腹内脓肿的典型临床表现是发热、腹痛、压痛和白细胞增多。腹内脓肿最常由CT发现。应以抗菌谱涵盖厌氧菌的广谱抗生素治疗。经皮引流脓肿,虽可使Crohn病患者的临床情况有所改善,但尚非充分治疗,因为脓腔和肠腔间的沟通将是持久性的。确切治疗一般皆须将包含此沟通的受累肠管切除。Crohn病时成瘘率为20%~40%,大多皆为肠-肠或肠-皮瘘,少数为肠与膀胱或阴道成瘘。全胃肠道外营养及免疫调节剂治疗可使瘘管闭合,但停用全胃肠外营养及免疫调节剂后,仍常复发。手术治疗为切除活动性病变累及的肠段。

梗阻是Crohn病的常见并发症,特别是小肠梗阻,也是手术的主要原因。Crohn病时的小肠梗阻,可能由于急性炎症致使黏膜增厚,或为既往炎症所致肌层增生的瘢化,或为粘连所致。历时已久的稳定狭窄,亦可由于食团或纤维性食物嵌塞而梗阻。梗阻表现为痉挛性腹痛和腹泻,进食后加剧,禁食则可减轻。检查狭窄可口服对比剂,或钡剂灌肠、内镜检查,视解剖部位而定。如急性炎症为梗阻的重要成分,皮质类固醇当有助益,但如系纤维化所致,则无功效。Crohn病治疗的一项常见失误是对固定性解剖损害所致梗阻症状,长期应用皮质类固醇治疗。如插管吸引及皮质类固醇治疗梗阻仍未解除,即应手术。

肛周病变是Crohn病极难处治的并发症。肛管内溃疡和由此成瘘,正是问题的复杂性。瘘口虽以肛周皮肤最为常见,但亦可位于腹股沟、外阴或阴囊。瘘管可以浆液或黏液性物质的引流出现。如瘘管不能自由引流,局部脓液聚集(肛周脓肿),而有发红、疼痛、硬结等征象。肛周脓肿(perianal abscesses)的疼痛,可因大便、端坐及步行而加剧。脓肿的典型体征是发红和指诊时压痛。充分检查肛周病,一般皆须局麻下作直肠镜检查。确定肛周脓肿之有无及范围,CT亦甚实用。肛周病的治疗目的是解除局部症状,保存括约肌功能。如病变有限,可以坐浴及甲硝唑治疗。持续而严重的肛周Crohn病,可能破坏肛门括约肌而造成大便失禁。

## 结肠癌、发育异常和结肠镜监护

广泛溃疡性结肠炎病人,从诊断后8~10年开始,发生结肠癌的概率即比一般人口明显增高,并随着时间的推移而增长更甚。癌症风险还与病变的解剖范围有关,全结肠炎者的风险,即比左侧结肠病时高得多。病程久远的溃疡性结肠炎即使症状相对轻和,亦有发生癌的风险,病情已静止10~15年的病例,亦尝有结肠癌出现。溃疡性结肠炎时,结肠癌常在黏膜下,故结肠镜检查时常被疏漏。但溃疡性结肠炎时的结肠癌,结肠其他处常伴有黏膜发育异常性改变;但后者非视诊所能确定,须取材活检,作显微镜检查。有些医师对病程久远的溃疡性结肠炎,自起病8~10年开始做监护性结肠镜检查,随机取样活检,每1~2年一次。如发现发育异常性改变,即安排结肠切除术。虽然溃疡性结肠炎时的发育异常显然与结肠癌有关,但以结肠镜进行监护的意义仍未充分肯

定。Crohn 结肠炎时发生结肠癌的风险，虽低于溃疡性结肠炎，但仍高于一般人口。对 Crohn 结肠炎进行监护性检查的意义亦待证实。

## 妊娠与炎症性肠病

IBD 妇女生育功能正常或仅轻微减低，早产、死产和发育缺陷的发生率，皆与一般人口相似。但如孕妇 IBD 虽经药物治疗仍在活动，则胎儿并发症发生率可能稍见增高。既往直肠结肠切除术及有回肠造口存在，不影响妊娠的胜利完成。很多孕妇整个妊娠期间都在服用柳氮磺胺吡啶，但并无证据说明此药会对胎儿有何损害。孕妇需要的叶酸增加，而柳氮磺胺吡啶会干扰叶酸的吸收。因此正在服用柳氮磺胺吡啶而已妊娠或考虑妊娠的妇女，应补充叶酸（1 mg 每日 2 次）以确保胎儿正常发育所需量。IBD 妇女应用皮质类固醇，不致使胎儿的并发症发生率增加。一般说来，柳氮磺胺吡啶及皮质类固醇治疗对妊娠的风险，仍比听容病情活动不加治疗的风险要小。有关妊娠时硫唑嘌呤和 6-MP 的观察资料，大多来自组织移植文献，所用剂量比通常用于 IBD 时的剂量要大。有关移植群体中胎儿影响的报道，包括先天性畸形、免疫抑制、早产和生长迟缓等。但在 IBD 群体卒中险如何，尚未明了。妊娠对 IBD 的影响，决定于病情活动性。如受孕时病情不活动，则以后整个妊娠期间可能也不会活动。但如受孕时病情即在活动，则以后情况较难预测。溃疡性结肠炎妇女如受孕时病情活动，则可能恶化。Crohn 病妇女如受孕时病情活动，约 2/3 病例活动程度保持不变，另 1/3 可能获得临床改善，有些则会恶化。

A 级论证文献

❶Hanauer SB, Feagen BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT 1 randomized trial. Lancet, 2002, 359: 1541 – 1549.
英夫利西单抗用于 Crohn 病维持疗法的随机试验。
❷Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab Pan-European Study Group: Natalizumab for active Crohn's disease. N Engl J Med, 2003, 348: 24 – 32.
全欧那唑单抗治疗活动性 Crohn 病的专题研究报道。
❸Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronis pouchitis: A double-blind placebo controlled trial. Gastroenterology, 2000, 119: 305 – 309.
口服菌疗作为慢性回肠囊袋炎维持疗法的双盲安慰剂对照试验。

推荐阅读

Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. Lancet, 2002, 359: 331 – 340.
溃疡性结肠炎综述，着重介绍新疗法。
Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med, 2002, 347: 417 – 429.
炎症性肠病的综述。
Shanahan F. Crohn's disease. Lancet, 2002, 359: 62 – 69.
Crohn 病发生机制、诊断和治疗的综述。

（王贤才，郭果甫，庄坤 译；曾汉英，闫蓉，曹邦清 校）

# 第143章
# 阑尾炎、憩室炎及肠的其他炎症性疾病

C. Mel Wilcox

## 急性阑尾炎(包括急腹症)

### 病因和发病机制

阑尾炎(appendicitis)是阑尾的急性炎症性病变。在老幼两个极端年龄皆不常见,而以年届二至三旬时发生最多。虽然不是所有病例都能发现病因,但阑尾腔为粪石(fecalith)梗阻当是常见引发原因。次常见病因包括肿瘤(类癌、腺癌、Kaposi肉瘤)和感染(蛲虫、巨细胞病毒)。阑尾腔梗阻时,正常分泌的黏液被阻塞,阑尾充胀、血栓形成继之细菌侵人管壁,最终导致坏疽和穿孔。

### 临床表现

临床表现即与以上病理改变呼应,有其固定历程。腹痛几皆为最先出现的征象,开始疼痛轻微,可能误作消化不良。通常不很局限,位于脐周或上腹部。这种定位性较差的内脏型脐周不适,是阑尾充胀引起的。疼痛初为绞痛性,以后转为持续性,并随着炎症的发展而加剧。通常在症状发生数小时后,壁层腹膜亦受累及,疼痛即局限于右髂区。右髂区疼痛是阑尾炎的典型表现,但也可能是盆腔疼痛(盆位阑尾)甚至上腹痛,决定于阑尾所在位置。患者常有食欲不振,如仍有进食的强烈愿望,则不利于阑尾炎的诊断。但呕吐不是突出症状。

### 诊断

#### 查体

查体所见决定于炎症时期和阑尾位置,有时还与患者年龄有关。老人和接受皮质类固醇治疗的病人,急腹症候不典型是人们熟知的。最常见的体征是右髂部McBurney点处压痛(该点为髂前上棘至脐一指宽处)。压痛区与阑尾所在部位是相当的。故盲肠后位阑尾,压痛可能很轻。盆位阑尾直肠检查可能发现前方压痛,或盆腔壁因脓肿而膨出。腹膜壁层发炎,出现局限性反跳痛(rebound tenderness)和强直。弥漫性反跳痛和腹膜症候则只见于泛发性腹膜炎时。少数病例可在右下腹部触及包块。仰卧时右髋屈曲转动和下肢伸直被动上举时皆可引起疼痛("闭孔征"及"腰大肌征")。肠鸣仍能听到,除非已因阑尾炎而发生肠麻痹。发热则仅见于炎症较后期,腹痛开始时即有发热,应提示其他诊断。

#### 实验室和影像检查

白细胞增多和多形核白细胞增加,虽符合阑尾炎诊断,但只见于本病较后期。尿检一般正常。常规腹部放射线检查亦多正常,但亦可能发现局限性肠袢、腰大肌阴影消失或有一软组织包块,不过这些较后期表现已属脓肿形成时的改变。腹部影像检查能由阑尾区发现钙化性粪石者不到10%。CT检查诊断阑尾炎准确性很高,●开腹前一般都应做此检查(图143-1)。CT总准确率为98%,诊断坏死性阑尾炎的阳性预期值为90%。

#### 阑尾炎和急腹症的鉴别诊断

急性阑尾炎和急腹症的鉴别诊断虽涉及甚广,但由系统病史和体检结合适当检验项目和腹部影像检查,多数病例皆可作出诊断。急性病人应及早邀请外科会诊。虽然现在一般都要求取得可靠诊断,但是考虑到阑尾破溃所致发病率和死亡率的增加,阑尾正常

情况下手术探查也是完全可以接受的。实际上，疑为急性阑尾炎而手术时发现阑尾正常的虽有15%，但是考虑到阑尾破裂的发病率和死亡率的增加，这样的数字是完全可以接受的。

很多病变都可发生亚急性或急性右下腹痛症候而与急性阑尾炎相似（表143-1）。幼儿的细菌感染包括弯曲菌（*Campylobacter*）（第327章）和耶尔森菌（*Yersinia*）（第331章）感染可能类似阑尾炎，或引起肠系膜淋巴结炎。末端回肠炎能累及右侧结肠。Crohn回肠炎及回结肠炎常酷似急性阑尾炎（第142章）。Meckel及盲肠憩室炎可能与急性阑尾炎无法区别。女性患者尚须另做特殊考虑。盆腔炎（第345章，第346章）虽很少是单侧的，但亦可与阑尾炎混淆。异位妊娠、子宫腺肌瘤（endometrioma）破裂（第250章）和卵巢囊肿扭转可致单侧腹痛。月经周期中的囊状卵泡（graafian follicle）破裂，不会发热亦无白细胞增多（第250章）。妊娠时阑尾移至右上腹部，故孕妇阑尾炎可能诊断不易。

## 治疗

手术治疗可获治愈。迅速作出诊断，施行阑尾切除术，死亡率微不足道。如有明显穿孔，特别是老人，死亡率将明显增加。如病史典型，手术探查前，可能无需另做确诊检查。如诊断存疑，周密观察6～12小时，可能作出诊断。手术或CT导向引流前，应给予针对革兰阴性杆菌和厌氧菌的广谱抗生素，如环丙沙星200 mg静脉注射每日2次及甲硝唑200 mg静脉注射每日3次的联合治疗。有些病人急性阑尾炎消散而只留下局限性穿孔，但以后仍多复发（慢性阑尾炎），故仍应做择期性阑尾切除术。

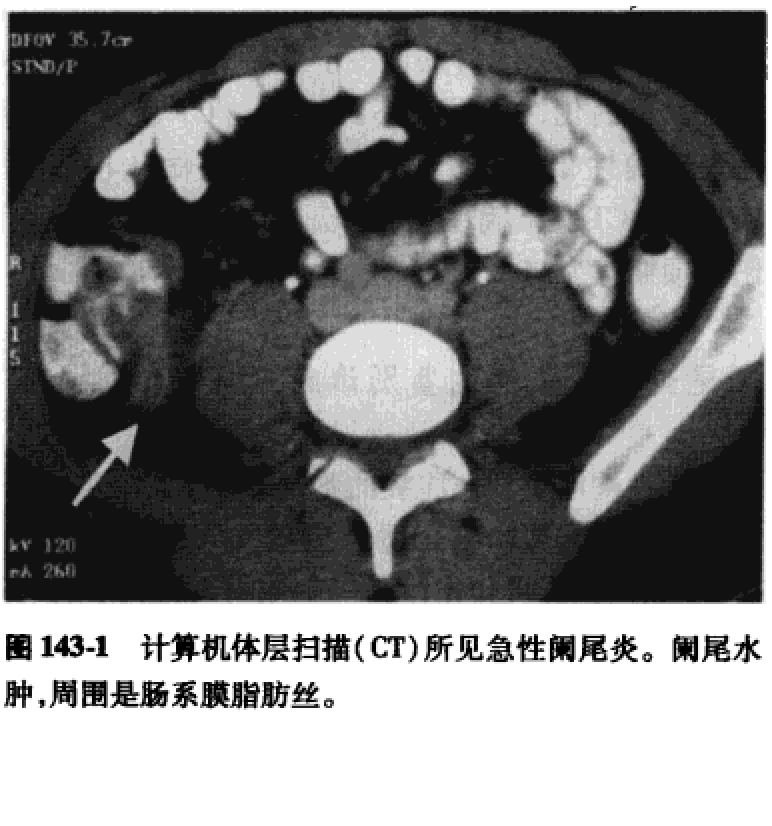


**图143-1** 计算机体层扫描（CT）所见急性阑尾炎。阑尾水肿，周围是肠系膜脂肪丝。

**表143-1**

**右下腹痛综合征的病因**

| 炎症性病变 | 肿瘤 | 其他 |
|---|---|---|
| 阑尾炎 | 类癌 | 妇科病 |
| Crohn回肠炎/结肠炎 | 淋巴瘤 | |
| 盲肠憩室炎 | 盲肠腺癌（穿孔） | |
| Meckel憩室炎 | | |
| 耶尔森菌性回结肠炎 | | |
| 阿米巴性结肠炎 | | |
| 结核性结肠炎 | | |

# 其他病因性急腹症

## 鉴别诊断

严重急性腹痛，最常见病因如腹腔脏器（消化性溃疡，第138章）穿孔、小肠梗阻、胆总管结石（第158章）、肾结石（第126章）、腹主动脉瘤破裂和管壁剖离（第75章）。亚急性起始的疼痛更常见于肠缺血（第137章）、胆囊炎（第158章）、胰腺炎（第145章）、憩室炎、Crohn病（第142章）和阑尾炎。持续性痛可见于胆囊炎、胰腺炎、肠缺血和其他炎症性病变。绞痛则可见于肾结石及肠梗阻时。疼痛向腹股沟放散，虽更多见于肾结石，但偶亦见于阑尾炎时。疼痛向背部放射，提示胰腺炎、消化性溃疡和胆道病。肩痛系膈肌激惹所致（胰腺炎，胆囊炎）。明显呕吐则可见于胰腺炎及胃或小肠梗阻。

## 查体

周密观察可能发现诊断线索。腹膜炎时（第146章）病人愿安静卧床，而间歇性内脏型疼痛（肾结石及胆总管结石）时则与此相反，疼痛发作时患者辗转不安。心率增速无特异性。血压下降提示出血（动脉瘤破裂）、脓毒症及严重胰腺炎。低烧可见于任何炎症性病变，包括急性阑尾炎。腹部视诊应包括对瘢痕的关注，因其可能提示疝及肿物（动脉瘤、脓肿）。肠鸣音消失提示肠麻痹，而肠鸣亢进则见于小肠梗阻。腹部触诊应由自觉痛区对方开始，以减轻使检查

受到影响的自主性防御,腹膜炎时咳嗽能引起局部疼痛。弥漫性腹部强直,确凿无疑的反跳性压痛及局部剧烈压痛与反跳痛等,皆为弥漫性腹膜炎症候,故应紧急手术探查。非自主性肌防御及放散性反跳痛提示腹膜局灶性病变。腹部缺血引起的主观疼痛,在发生梗死或穿孔前,与查体时所见不成比例。大肠或小肠扩张时,腹胀而呈鼓响。股动脉和腹部血流杂音提示血管病(缺血或动脉瘤)。直肠及盆腔检查有助于盆位阑尾、腹膜炎和妇科病的诊断。

### 实验室检查

急腹症病人应做以下检查:全血细胞计数及分类、血清电解质、血浆尿素氮和肌酐、血清淀粉酶、肝化学试验、尿液分析以及生育年龄妇女的妊娠实验。多形核白细胞增多提示感染(阑尾炎、胆囊炎)、组织坏死(肠梗死)及其他炎症性病变(胰腺炎)。贫血可能为癌或消化性溃疡所致消化道出血。脓尿和细菌尿提示尿路感染。镜下及肉眼血尿则提示肾结石。大便有白细胞或便中有血见于结肠炎(缺血、炎症性肠病、感染);但便中白细胞不是急性阑尾炎的表现。血清淀粉酶轻度增高(<正常上限2倍)属非特异性改变,多种腹内病变皆可有此情形(第145章)。

### 腹部影像检查

胸片及仰卧(立位)连续腹片可检查腹腔游离气体、肠内气体分布和结石(肾结石80%,胆石15%,阑尾结石5%,或为胰钙化)。肺炎及其他肺底病变可能类似腹部症候。腹部声像检查可能发现胆石及胆囊壁增厚(急性胆囊炎)、胆总管扩张(胆总管结石病)及胰腺钙化(慢性胰腺炎),或阑尾不可压缩的异常增厚,直径>6 mm(阑尾炎)。

腹部CT扫描对急腹症的检查作用是无可估量的。右下腹部局限性炎症性改变可能提示阑尾炎,如回肠末端或右侧结肠增厚,则可能为Crohn病,但二者表现亦有重合情形。CT还有助于排除憩室炎、急性胰腺炎、胆道梗阻以及肠腔病变如小肠或结肠梗死、主动脉夹层形成和未想到的肝脾病变。由于CT几可检查所有腹内脏器,因此已成为急腹症病人首选影像检查项目,螺旋CT及口服和静脉注射对比剂如无禁忌,诊断价值最高。

还有多种非外科情况,亦可引起急性腹痛症候。"膈上病变"如心肌梗死(第69章)、细菌性肺炎(第92章)和急性心包炎(第74章)。严重右心衰竭和肝充胀(第55章)可引起轻至中度右上腹痛。急性肝炎(第151章)偶可引起剧烈腹痛,如血清转氨酶浓度显著增高,即应疑及。但血清转氨酶暂时性明显增高,常见于急性胆道梗阻(胆总管结石病,第158章)。系统性病变而有腹部症候的如镰状细胞危象(第171章)、急性间歇性卟啉病(第225章)、糖尿病性神经病(第242章)、重金属中毒(第20章)、皮肤带状疱疹(第475章)等。

## 结肠憩室炎

结肠憩室是黏膜突出成囊,发生在动脉穿越肌层到达黏膜下和黏膜处。由于这些部位是固有的薄弱点,又在应力作用下,故黏膜和黏膜下可由此处突出。整个结肠皆可形成憩室,但以左侧结肠较为常见,特别是乙状结肠。憩室内如有粪石嵌塞,即可发炎,侵蚀穿越浆膜,即致穿孔。

### 临床表现

结肠憩室炎主要见于50岁以上病人,因为憩室病患病率是随年龄增长而增加的。疼痛常为亚急性和持续性,位于左下腹部(乙状结肠憩室炎)。但疼痛位置决定于结肠受累节段。发热几皆有之。穿孔如未局限或腹膜炎为弥漫性,即有高热和脓毒症发生(第146章)。便秘或稀便亦有之。直肠出血则不常有。

### 诊断

#### 鉴别诊断

老人持续性左下腹痛及发热,高度提示急性憩室炎。下腹痛、发热和血性腹泻提示细菌性结肠炎(志贺菌、沙门菌、弯曲菌等)、缺血性结肠炎或其他炎症

性肠病(第325章,第327章)。如有弥漫性腹膜炎,鉴别诊断即为急腹症的鉴别(见上文)。妇科病(第248章,第345章)亦可位于左下腹部,这是女性患者皆须考虑到的。

## 诊断检查

白细胞常增多,但无特异性。尿检亦可发现非特异性改变如蛋白及少许白细胞之类。如腹泻明显,应注意检查便中白细胞。

腹部X线片可见结肠移位、腔外积气或结肠黏膜改变。这些检查也许更有助于排除左下腹痛的其他可能病因。腹部影像检查首选CT,可能发现肠壁增厚、脓肿形成和憩室(图143-2)。诊断性钡灌肠已应用多年,悉心为之,安全可行。典型改变如黏膜刺状、痉挛以及明显穿孔和脓肿(图143-3A)等。这些改变对急性憩室炎是相对特异性的,但可能很难与癌鉴别。钡灌肠与CT是互为补充的,因为二者敏感性和特异性都不是100%。

内镜检查能在发作前及非发作期发现憩室病(图143-3B),但对憩室炎应属禁忌,因为从理论上说有加剧穿孔的可能。但如高度怀疑癌(第200章)或炎症性肠病(第142章),乙状结肠镜检查亦属适当。

## 治疗

住院期间起始治疗为广谱抗生素如第3代头孢菌素头孢曲松(ceftriaxone)1.5 mg每日静注,并须配合对厌氧菌有效的药物如甲硝唑(nitronidazole)

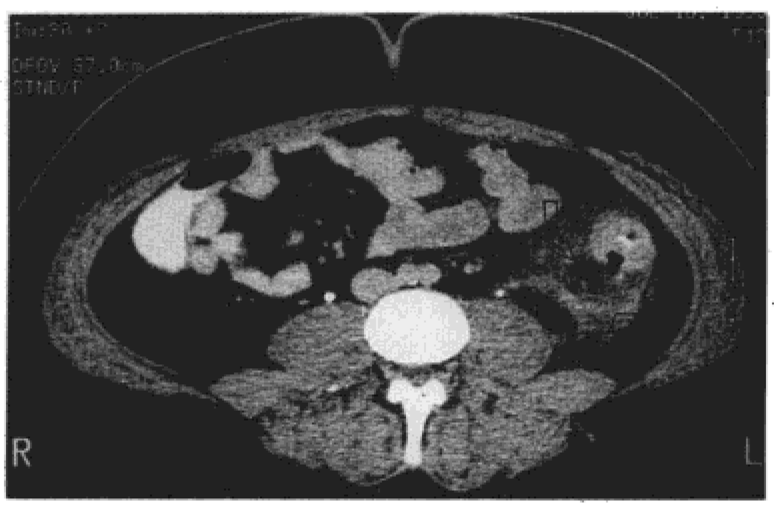
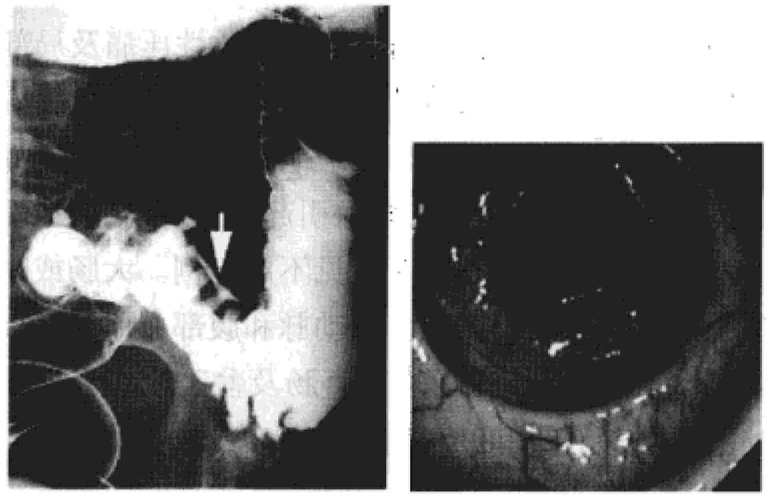


图143-2 CT扫描显示降结肠远端明显增厚,周围有炎症性改变(直箭头)和腔外气体(弯箭头),皆为憩室炎诊断要点。



A B

图143-3 A,结肠憩室病并有窦道形成。灌肠显示多个憩室,并有交通窦清晰可见(箭头)。据此即可诊断局部脓肿形成。B,结肠镜检查所见严重憩室病。憩室开口宽大,此例在整个乙状结肠中都能见到。如憩室大到足以容纳镜端进入,结肠镜检查可能就有困难或风险。(由Forbes CD, Jackon WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London:Mosby,2003.)

250 mg静注每日3次;出院时口服抗生素(环丙沙星及甲硝唑)完成14日疗程。轻型病例可在门诊口服抗生素,如环丙沙星(500 mg每日2次)及甲硝唑(250 mg每日3次)联合疗法共14日,并使肠管休息。早期外科会诊甚为重要,特别是疼痛较重或为急腹症时。如CT检查发现大脓肿,可先经皮插管暂做引流,以后再做确切手术治疗。憩室炎的并发症包括结肠狭窄、出血以及与小肠、结肠、膀胱、阴道形成瘘管。这些并发症都可能需要手术治疗。憩室炎复发已有充分认识,约见于1/3病例,对此应高度考虑手术切除。

## 小肠感染

**小肠细菌增生**(small bowel bacterial overgrowth)是临床罕见病变,一般表现为腹泻,有时伴有体重减轻。正常无菌的小肠遭受污染,可能由于多发性息肉、结肠瘘和动力性障碍等原因。细菌分解胆盐可致吸收不良(第141章),维生素$B_{12}$缺乏亦常见,因细菌能利用此素(第175章)。如不能对解剖缺陷进行手术矫治,就须间断性应用广谱抗生素。

由卫氏细菌(*Tropheryma whipplii*)所致**Whipple**

**病**(第141章)是累及小肠、关节、心脏、淋巴结和中枢神经系统的多系统疾病,临床表现不一,视受累脏器而定。小肠受累的主要症候是吸收不良。诊断肠病须由小肠活检,发现含病原体的过碘酸-Schiff(PAS)阳性巨噬细胞。治疗应予2周抗生素静脉注射,如青霉素G(每日120万单位)及链霉素(每日1 g共10~14日),以治疗可能受累的中枢神经系统,此后尚须继以抗生素口服1年,如复方新诺明(TMP-SMZ)倍增片1片每日2次。早年研究未用TMP-SMZ,复发病例几达1/3,一般都在神经系统。自应用TMP-SMZ以来,因本药能跨越血脑屏障,复发似已少见,但临床严密随访仍不可少。

**肠结核**(第341章)罕见,主要发生在发展中国家。胃肠道任何部位都可被结核杆菌累及,但小肠受累一般都在回盲部。临床表现无特异性,主要如发热,腹痛,消瘦,腹泻等。钡剂或CT检查可能提示诊断。结肠镜检查及活检,可由组织取样培养,但可能仍需剖腹;活检样本适当染色至关重要。预后良好。规范抗结核疗法,即使是获得性免疫缺陷综合征病人,亦常能治愈。

## 放射性肠结肠炎

### 发病机制

由于胃肠上皮更新速率甚高,因此肠管特别是腺窝中正在复制的细胞易遭放射损伤是不出意料的(第19章)。如放射剂量未逾50 Gy,黏膜可能只是发生暂时性轻微损伤(水肿、糜烂)。放疗更烈时,黏膜下血管损害引起动脉炎,进而导致黏膜缺血。晚期并发症为受累肠段的纤维化、狭窄和弥漫性血管扩张。

### 临床表现

放射治疗早期,病人可能反映恶心、呕吐和腹泻(可为血性)。大剂量放疗并发症可能要到治疗后数月甚至数年才会出现(肠溃疡及出血、纤维化和狭窄所致梗阻、与其他盆腔脏器形成瘘管、脓肿以及血管扩张所致消化道出血和贫血等)。如很多小肠皆在放射野内,可能发生吸收不良。

### 诊断

在急性情况下,诊断相对简易,根据症状和体征即可作出。内镜所见如黏膜水肿、溃疡形成(彩页3图143-4)。晚期并发症可由症状及内镜检查时弥漫性血管扩张和狭窄提示。钡灌肠可见黏膜水肿、瘘管形成和狭窄,皆无特异性。但年龄较大的病人如发现狭窄,须除外癌症。

### 治疗

治疗选项有限。出血(血管扩张)所致缺铁性贫血,应作长期铁剂治疗。远端结肠狭窄如有症状,可试为扩张,但一般皆需手术。腹泻可以制动药(anti-motility agents)治疗。脓肿和瘘管应予切除。但手术未可轻动,只在确有必要时进行,因为吻合又会波及邻近肠段,又有可能发生其他并发症。

## 小肠和结肠溃疡

除炎症性肠病(第142章)外,小肠和结肠溃疡都不常见。病变位置和溃疡特性,亦可提示其内在病因。小肠近端的孤立性溃疡,最常见的原因是药物作用,如缓释型钾丸和非类固醇抗炎药(NSAID)等。另如感染、胶原血管病(Behcet病、系统性红斑狼疮)和溃疡型肿瘤等,亦属可能。多发性溃疡可能为Zollinger-Ellison综合征所致,还可能与乳糜泻(第141章)有关。还有些病例的溃疡是特发性。

由于溃疡甚小,故很难由小肠钡剂造影发现。肠灌注造影(第131章)检查这类病变较为敏感。小肠镜检查已成为窥查十二指肠远端和空肠近端的最佳方法,但胶囊内镜检查(capsule endoscopy)亦已成为备选项目。

弥漫性结肠溃疡见于感染和胶原血管病时,包括Behcet病(第291章),系统性红斑狼疮(第280章),结节性多动脉炎(第284章)等。NSAID所致结肠右侧溃疡可致狭窄。结核(第341章)和阿米巴(第399章)感染以及偶见的细菌感染,则可在结肠右侧引起溃疡。缺血(第144章)一般是引起弥漫性节段性溃疡。结肠远端溃疡是由于缺血、感染或炎症性肠病特

别是 Crohn 结肠炎(第 142 章)等病因。直肠溃疡如为孤立性,可能由于慢性便秘(粪性溃疡)或损伤,也可能是特发性(第 147 章)。

钡灌肠可能提示 Crohn 病及缺血。结肠镜检查及溃疡活检,是首选诊断技术,并由诊断指引特异治疗。

## A 级论证文献

❶Kaiser S, Frenckner B, Jorulf HK. Suspected appendicitis in children: US and CT a prospective randomized study. Radiology, 2002, 223: 633 - 638.
儿童疑似阑尾炎时超声与 CT 前瞻性随机研究。CT 诊断阑尾炎极为可靠。

❷Hellberg A, Rudderg C, Kullman E, et al. Prospective randomized multicentre study of laparoscopic versus open appendectomy. Br J Surg, 1999, 86: 48 - 53.
多中心前瞻性随机研究证明腹腔镜下阑尾切除术的安全和有效性,与开放性阑尾切除术相同。

❸Sauerland S, Lefering R, Neugebaur EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. Cochrane Database Syst Rev, 2002, CD001546.
腹腔镜和开放手术治疗疑似阑尾炎的比较研究。

## 推荐阅读

Flum DR. Morris A, Koepsell T, Dellinger EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based amalysis. JAMA, 2001, 286: 1748 - 1753.
作者等的研究证明:尽管有了更新诊断技术,但阑尾炎术前诊断的敏感性与特异性并未因此而提高。

Paulson EK, Kalady MF, Pappas TN. Suspected appendicitis. N Engl J Med, 2003, 348: 236 - 242.
有关疑似阑尾炎的实用诊断途径的评述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,闫蓉,曹邦清 校)

# 第144章
# 肠血管病

Lawrence J. Brandt

血管病可以供血不足所致缺血性损害和局灶性或弥漫性血管增生所致出血出现。

## 缺血性病变

几乎所有胃肠道血液,都是由三支大血管供应的,但解剖变异也很大。**腹腔动脉**及其分支供应肝、胆道、脾、胃、十二指肠和胰;**肠系膜上动脉**(SMA)发支进入十二指肠和胰,再供应整个小肠以及升结肠和部分横结肠;**肠系膜下动脉**(IMA)则为直肠和降结肠供血,并与肠系膜上动脉吻合,供应横结肠。有些部位如胃、十二指肠和直肠等处,侧支循环丰厚,故缺血很少发生,但有些部位像结肠脾曲和乙状结肠("分水"区),吻合较为有限,节段性缺血性损害即甚常见。肠管的缺血性损伤,受诸多因素的影响,如心血管系统健康状况;形成侧支血流潜力;血管组织对自主神经刺激和循环中血管活性物质的反应;血流的局部调节作用;以及很多可使血管收缩(洋地黄糖苷、血管紧张素、α肾上腺素能激动剂)和血管舒张(β肾上腺素能激动剂、罂粟碱、钙通道阻滞剂、氨茶碱)等外源性因素。

肠缺血类型及其大致发生率是:结肠性(60%),急性肠系膜性(30%),局灶性节段性(5%),慢性肠系膜性(5%)。缺血性损伤虽有闭塞性(由于血流的解剖性阻塞)和非闭塞性(由于血管收缩所致)之分,但二者实常同时存在。大血管突然闭塞时,由于动脉压降低,侧支将立即开启。只要阻塞远端血管床中血流压力低于系统压力,这些侧支中的血流就会保持增多的态势。但缺血数小时后,病区血管床收缩,压力增高,侧支血流即趋减少。如缺血和血管收缩长期存在,即使缺血病因已不复有,血管收缩仍将持续。肠管能耐受血流明显下降而不致发生损害,血流减至正常20%~25%时,氧消耗仍可保持正常,但如再低于此关键水平,氧耗量就会下降,因为此时虽增加对氧的摄取,亦难补偿血流的减低。缺血性损害是由缺氧和再灌性损伤造成的。短期缺血后的损伤大多是在再灌期间发生的。但随着缺血时间的延长,缺氧的损伤作用就比再灌为甚。

### 急性肠系膜性缺血

肠缺血有急性和慢性以及来自静脉和动脉之分。急性肠系膜缺血比慢性常见得多,动脉性缺血又比静脉病常见得多。

#### 动脉情况

急性肠系膜缺血可由于肠系膜上动脉栓子(50%),非闭塞性肠系膜缺血(25%),肠系膜上动脉血栓形成(10%),局灶性节段性缺血(5%),以及急性肠系膜静脉血栓形成(10%)。肠系膜上动脉(SMA)栓子一般来自左房或左室血栓,停顿于大分支发出处的远端。栓子的常见来源有心房颤动或扑动病人的左房(第59章);心肌梗死(第69章)、心衰(第55章~第56章)或心肌病(第73章)时有附壁血栓形成于病人的左室;细菌性心内膜炎(第310章)或消耗性心内膜炎(非细菌性栓塞性心内膜炎)(marantic endocarditis)(第79章)病人的瓣膜赘生物或血栓;有时亦偶来自右至左分流病人(第65章)的反常(矛盾)栓子(parodoxical emboli)。很多发生SMA栓子病人,过去都有过末梢栓子,约20%患者其他动脉亦有栓子同时进入。非闭塞性肠系膜缺血一般是在某些心血管事件(如急性心肌梗死〈第69章〉、心力衰竭〈第55章〉、严重心律失常〈第59章〉、休克〈第103章〉等)数小时至数日后内脏血管收缩

引起的。慢性肾病特别是需做血透以及正做心脏或腹腔大手术的病人，亦有此虞。SMA 血栓形成是在管腔严重动脉硬化性狭窄情况下发生的，以 SMA 发出处最为常见。急性病变常在慢性缺血基础上发生，其中约 20% ~30% 病人在急性发作前数周至数月，有提示肠绞痛(intestinal angina)的病史。

## 临床表现

心脏病心律失常病人、长期控制不良的心衰病人、近期心肌梗死病人以及低血压病人，突发腹部剧痛，都应想到急性肠系膜缺血的可能。早期除腹痛外，查体所见甚少。腹部压痛加重和肌防御，提示肠梗死。右侧腹痛、大便有紫红或鲜红血液，虽是结肠缺血的特征，亦可提示急性肠系膜缺血，因为右侧结肠和小肠的血液供应皆来自 SMA。

肠缺血性损伤晚期，可见白细胞增多、代谢性酸血症(metabolic acidemia)以及血清磷酸盐、淀粉酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶和肠碱性磷酸酶增高。本病早期腹部平片一般正常。以后则可出现小肠无定形肠袢(formless loops)、肠麻痹以及黏膜下出血所致小肠或右侧结肠的“拇纹”征(thrombprinting)。

## 诊断和处理

急性肠系膜缺血的诊断和处理，是鉴于以下几方面情况提出的：(1)如未在肠梗死前作出诊断，则死亡率为 70% ~90%；(2)闭塞和非闭塞性缺血都能由血管造影作出诊断；(3)即使缺血的始发病因已获矫治，血管收缩仍可持续；(4)SMA 输注扩血管剂，可使血管收缩缓解。基于以上认识，因此早期酌情血管造影和动脉内输注罂粟碱，都是闭塞和非闭塞性肠系膜缺血治疗的基石。

疑为急性肠系膜缺血病人的初步处理为复苏、腹部平片和选择性血管造影。复苏处置包括缓解急性心力衰竭，矫治低血压、血容量不足和心律失常。在心排出量低、血容量不足和低血压持续存在的情况下，肠系膜血流是不会改善的。广谱抗生素应立即启用。拍摄腹部平片，不是为了诊断急性肠系膜缺血，而是意在除外腹痛的其他病因。须知腹部平片正常，亦不能排除急性肠系膜缺血。如腹部平片未能作出其他诊断，应做选择性 SMA 血管造影。根据血管造影所见和腹膜病征之有无，即可安排治疗(图 144-1)。

即使根据临床情况，已决定手术，手术前亦应先做血管造影。治疗栓子、血栓和“低血流”状态，都须解除肠系膜血管收缩，为此可保留 SMA 血管造影导管，以此输注罂粟碱(30 ~60 mg/h)(图 144-2)。只有脏器血管收缩的病人以及某些有大、小栓子的病人，可做血管造影处理而不予手术(图 144-1)。

急性肠系膜缺血时手术，恢复栓子或血栓阻断的动脉血流，切除无法修复的肠段。但除肠系膜静脉血栓形成外，手术后不可立即应用肝素。但栓子切除术或动脉重建后晚期血栓形成甚为常见，故手术 48 小时后抗凝还是必要的。存活率约 55% 左右，但在发生腹膜炎前即由血管造影确诊的急性肠系膜缺血病人，90% 皆可存活。

## 肠系膜静脉血栓形成

肠系膜静脉血栓形成在肠缺血中约占 5% ~10%。80% 以上病例都能找出内在病因，包括抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C 和 S 缺乏、真性红细胞增多(polycythemia vera)伴随的超凝状态(hypercoagulable states)和肿瘤等。其由口服避孕剂所致者，不到 10%。多达 60% 病例都有末梢静脉血栓形成史(第 78 章)。肠系膜静脉血栓形成起病有急性、亚急性(数周至数月)和慢性之分。后者除非发生晚期并发症，并无症状。**急性肠系膜静脉血栓形成**与动脉型急性肠系膜缺血相似，因其亦以腹痛出现，而早期腹痛情况与体检所见亦不相称。但病情进展则较动脉缺血徐缓，住院前疼痛历时平均 5 ~14 日。恶心呕吐常见，下消化道出血及呕血提示肠梗死者，约见于 15% 病例。肠系膜静脉血栓形成的腹部平片所见，与其他型急性肠系膜缺血相似，且几皆反映肠梗死的存在。近来从静脉硬化(phlebosclerosis)(如肠系膜静脉硬化)病人中，已有慢性缺血性结肠炎报道。小肠造影的典型改变是肠壁充血和水肿所致肠腔狭窄，肠系膜增厚所致肠袢分离以及粘膜出血和水肿所致“拇纹”征。选择性动脉造影可以鉴别静脉血栓形成与动脉缺血，但肠系膜上静脉(SMA)和门静脉中血栓，更多是以超声、CT 及磁共振(MRI)法揭示。如疑系急性肠系膜缺血病人有提示肠系膜静脉血栓形成的症候，应在 SMA 造影前先做造影增强 CT 扫描；有深静脉血栓形成史及遗传性凝血缺陷家族史的病人，亦应以 CT 为起始影像检查。少数无肠梗死体征而由超声、CT 或 MRI 检查诊断为肠系膜静脉血栓的病例，应试行抗凝或溶栓疗法。其他病人皆应立即剖腹探查，切除已无生机

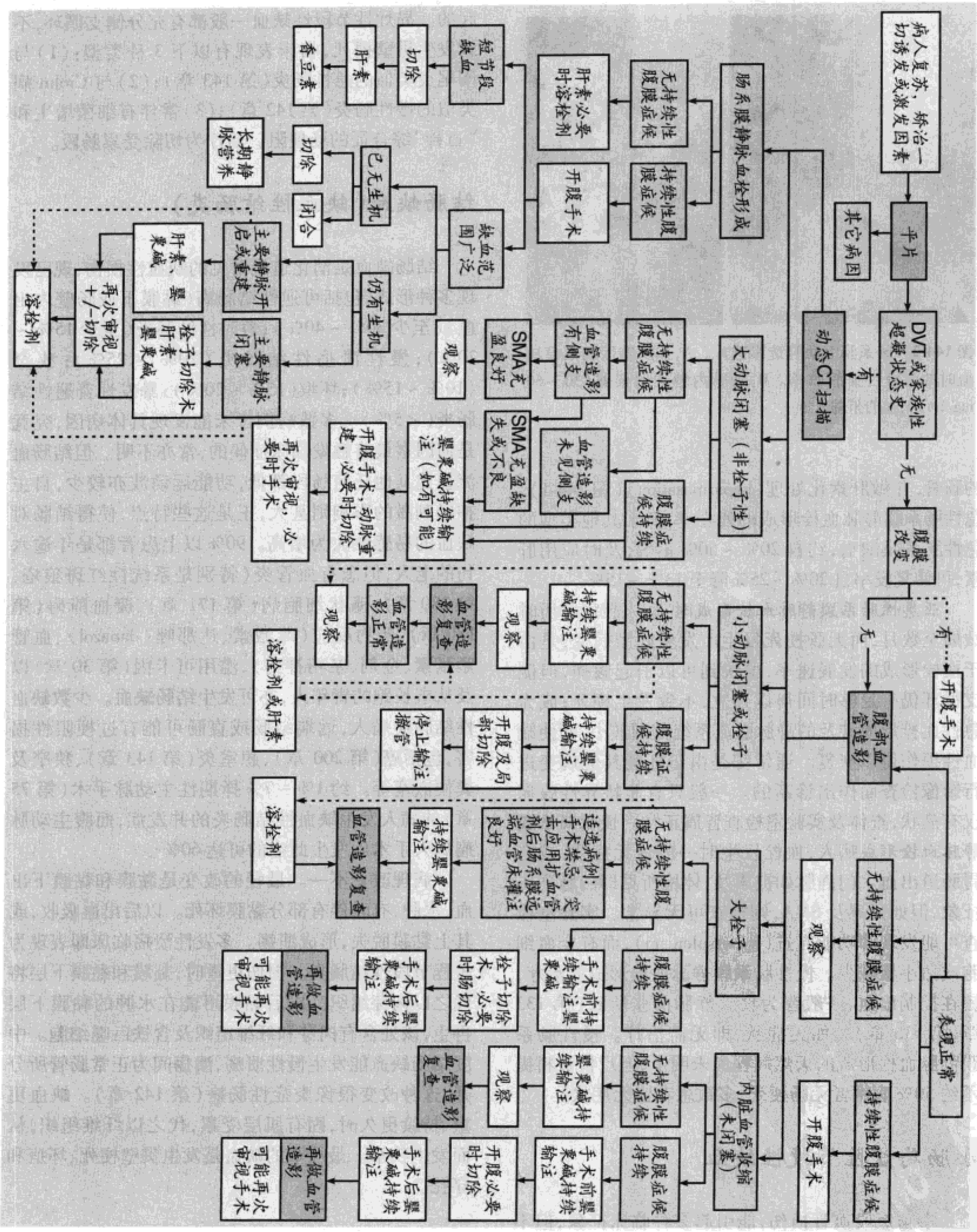



**图 144-1** 怀疑急性肠系膜缺血病人的诊断和治疗策略。实线表示已被接受的策略；虚线表示备择策略。CT = 计算机体层摄影，DVT = 深静脉血栓，SMA = 肠系膜上动脉。［由 American Gastroenterological Association Medical Position Statement. Guidelines on Intestinal Ischemia. Gastroenterology,2002,118:951 - 953.（矫正策略于 Gastroenterology,2002,119:281.）］

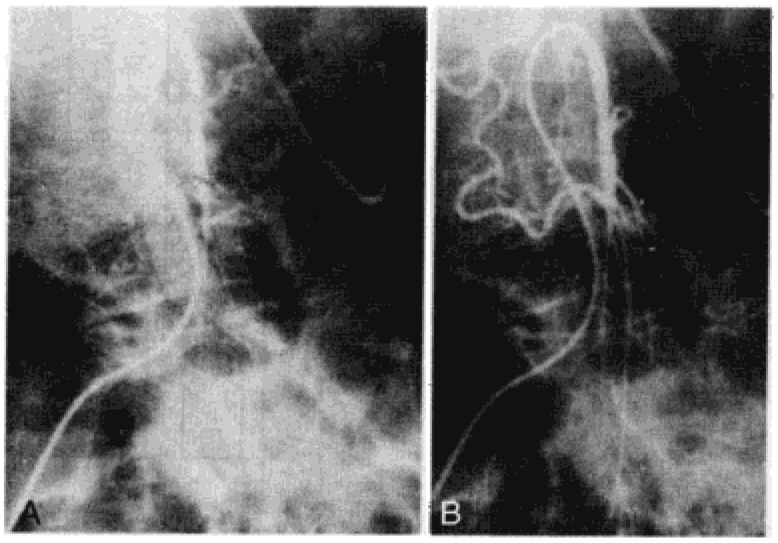


**图 144-2** 肠系膜上动脉造影选片。A,非闭塞性肠系膜缺血时的弥漫性血管收缩。B,动脉内输注罂粟碱(30～60 mg/h)后,血管舒张。

的肠管,并做肝素化处理(heparinazation)(图 144-1)。急性肠系膜静脉血栓形成的死亡率,低于其他类型的急性肠系膜缺血,约自 20%～50%不等,及时应用肝素,可使复发率自 20%～25%降至 13%～15%。

***亚急性肠系膜静脉血栓形成***时,病人腹痛已历时数周至数月,而无肠梗死发生。发生此型病变,是由于血栓形成的发展速率,虽快到可以引起腹痛,但侧支循环仍有足够时间得以建立,不致发生梗死;或为急性血栓形成涉及的静脉引流系统范围甚小,而使缺血性损伤得以恢复。通常都是由于怀疑其他病变进行影像检查而作出诊断的。一般只有非特异性腹痛仅有症状,查体及实验室检查皆属正常。***慢性肠系膜静脉血栓形成***病人,血栓发生时一般皆无症状,或有胃肠道出血。门静脉如被累及,体检所见即门脉高压征象,但如只累及 SMA,则检查可无异常。实验室检查可能发现脾功能亢进(hypersplenism),而有全血细胞或血小板减少。慢性肠系膜静脉血栓形成的治疗,旨在控制出血,一般皆为食管静脉曲张所致(第 133 章,第 136 章)。如无症状,即无需治疗。慢性肠系膜静脉血栓形成的天然病程尚未明了,但尸检资料提示约 50%病例皆无肠梗死,多数患者皆无症状。

## 小肠局灶性节段性缺血

小肠短段血管损伤,能引起多种临床征象,但不会像更广泛缺血时那样发生危及生命的并发症。局灶性节段性缺血一般都是粥样硬化性栓子、绞窄疝、血管炎、腹部钝性外伤、放射及口服避孕药等因素引起的。局灶性节段性缺血一般都有充分侧支循环,不致发生贯壁梗死,临床表现有以下 3 种类型:(1)与阑尾炎类似的急性肠炎(第 143 章);(2)与 Crohn 病类似的慢性肠炎(第 142 章);(3)常伴有细菌增生和"盲袢"综合征的肠梗阻。治疗为切除受累肠段。

## 结肠缺血(缺血性结肠炎)

结肠缺血是消化道最常见的缺血性损伤,现已发现多种形式,包括可逆性结肠病(黏膜下或肠壁内出血)(至少 30%～40%);暂时性结肠炎(至少 15%～20%);慢性溃疡性结肠炎(20%～25%);狭窄(10%～15%);坏疽(15%～20%);暴发性普遍性结肠炎(<5%)。多数病例皆未能发现具体病因,究竟是何因素最终触发临床症候的,常亦不明。但结肠血流量比其他任何肠段都低,功能运动波亦较少,自主神经刺激的影响则甚大,正是这些特点,使得结肠对缺血的易感性大为增高。90%以上患者都是年逾六旬的老人,但患有血管炎(特别是系统性红斑狼疮,第 280 章)、镰状细胞病(第 171 章)、凝血障碍(第 180 章)、药物反应(雌激素、达那唑〈danazol〉、血管紧张素、金剂、亲精神药)、滥用可卡因(第 30 章)以及从事长跑的青年人,亦可发生结肠缺血。少数缺血性结肠炎病人,远端结肠或直肠可能有过梗阻性损害,包括癌(第 200 章)、憩室炎(第 143 章)、狭窄及粪便嵌塞等。约 1%～7%择期性主动脉手术(第 75 章)的病人发生缺血性结肠炎的并发症,而腹主动脉瘤病人手术后发生此症的可达 60%。

病理改变不一。最轻的改变是黏膜和黏膜下出血、水肿,有时伴有部分黏膜坏死。以后出血吸收,或其上黏膜脱失,形成溃疡。多发性溃疡临床即表现为短程节段性结肠炎。损伤更重时,黏膜和黏膜下层将代之以肉芽组织。以后黏膜可能在水肿的黏膜下层再生,该处含有肉芽和纤维组织及含铁巨噬细胞。中度结肠缺血能发生慢性溃疡,溃疡间为正常肠管所分开,这种改变很像炎症性肠病(第 142 章)。缺血更重、持续更久时,固有肌层受累,代之以纤维组织,从而发生狭窄。最严重的缺血是发生贯壁梗死、坏疽和穿孔。

## 临床表现

与急性肠系膜缺血不同,结肠缺血大多既无大血

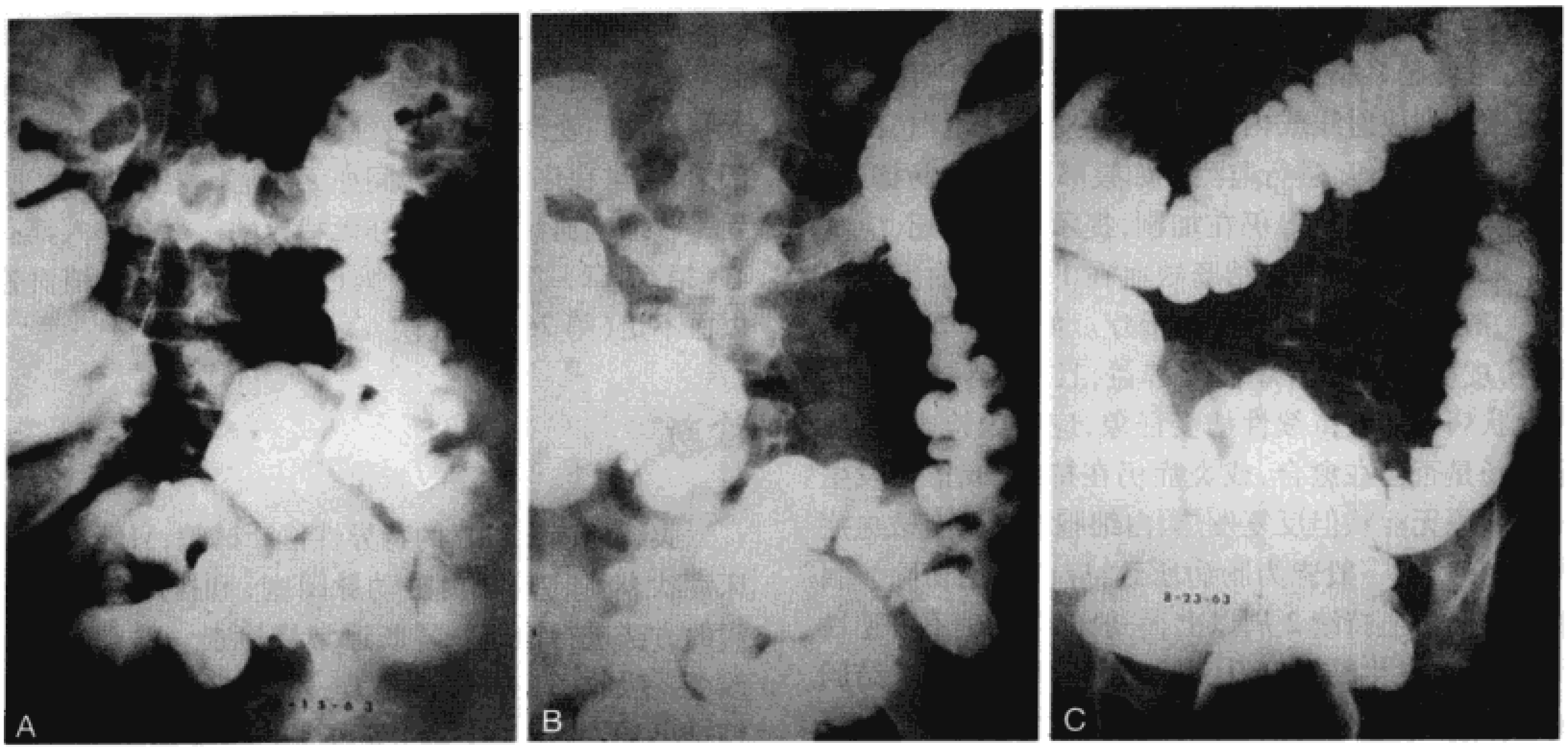



图 144-3 横结肠和结肠脾曲处缺血性改变。A,初步检查整个受累区"拇纹"征至为突出。B,11 日后,"拇纹"征消失,发生节段性结肠炎。C,起病 5 个月后,已完全恢复正常。患者于病后 3 周即无症状。(由 Boley SJ, Schwartz SS, Williams FL〈eds〉. Vascular Disorders of the Intestine. New York: Appleton-Century-Crofts, 1971.)

管闭塞,亦无心排出量减低阶段。结肠缺血一般皆以左下腹部突发性轻度痉挛性疼痛出现,伴有便意窘迫,24 小时内即有混合鲜红或紫红血液的大便排出。出血不大,如失血至需输血的程度,提示其他病变。查体一般只在受累肠段上有轻至中度压痛。结肠任何节段皆可受累,但以结肠脾曲和乙状结肠处受累最多。系统性血流减少,一般发生在结肠右侧,局部非闭塞性缺血性损伤则累及结肠血流交接处("watershed" areas)(即结肠脾曲和直肠乙状结肠处),而结扎肠系膜下动脉,改变是在乙状结肠。

## 诊断

如疑为缺血性结肠炎,而病人无腹膜炎症候,腹部平片亦无所见,则应在起病 48 小时内,做结肠镜检查或乙状结肠镜加轻柔钡灌肠,检查前肠管不做准备。结肠镜检查诊断黏膜病变较为敏感,并可取材活检。结肠镜检查时所见出血性小结,是黏膜下出血的表现,钡灌肠时则为所谓"拇纹"征的充盈缺损(图 144-3)。初步诊断检查应在 48 小时内进行,因为待黏膜下出血吸收或上覆黏膜脱落后,"拇纹"征即不复有。初步检查 1 周后复查,可见损伤演变、结肠恢复正常或"拇纹"征为节段性溃疡所取代等情况。结肠缺血时一般无需肠系膜血管造影,因为到其出现时结肠血流已恢复正常。但如临床表现未能明确区分缺血性结肠炎和急性肠系膜缺血,或只有右侧结肠受累,可能仍须进行血管造影,因为后面这种情况表明病变系在 SMA 区,从而提示同时伴有急性肠系膜缺血如未治疗,将迅速发展为不可逆性,而要作出适当处理,血管造影断不可少,故钡剂检查前,必须除外急性肠系膜缺血,而经过钡剂检查,血管造影亦难以充分进行。

## 治疗

缺血性结肠炎症状,一般皆在 24 ~ 48 小时内消失,2 周内即可愈合。约 2/3 病变可逆的患者,出现肠壁内和黏膜下出血(可逆性结肠病),另 1/3 病例则为短暂结肠炎。较重的可逆性损害,可能需时 6 月才能恢复。发生不可逆性损害的病例不到 50%,他们中间约 2/3 发生坏疽,有些还发生穿孔。缺血性结肠炎如合并休克、心衰、心肌梗死及严重脱水,预后尤为不祥,可能为伴有急性肠系膜缺血之故。

如查体未发现坏疽及穿孔迹象,应做观望疗法。肠管应予休息,应用广谱抗生素,心功能调整到最佳状态,可使肠系膜血管收缩的药物,尽可能不用。结肠应做系列放射线或内镜检查,并对血红蛋白、白细胞数和电解质等,进行监测。如腹部压痛、肌防御、体温及麻痹性肠梗阻等仍在加剧,提示结肠梗死,应紧急手术,切除结肠。如结肠缺血在1~2周内完全消失(一般皆如此),即无需再治疗。如发生节段性结肠炎,皮质类固醇治疗似无裨益,且可能诱导穿孔。无症状病人如有持续性病变征象,应频为检查,以确定结肠是否已在愈合,或炎症仍在持续,或正在发生狭窄。原无症状但反复发热、白细胞增多及有败血症表现的病人,一般皆为肠病所致,应予择期切除。腹泻或直肠出血持续2周以上,一般都会发生不可逆性病变,并可发生结肠穿孔,故以手术切除为是。结肠缺血急性期未必会有症状,而其所致慢性结肠炎,可能误作炎症性肠病。但此病为节段性,切除后不再复发,皮质类固醇治疗一般收效不佳。缺血性狭窄如无症状,可作观察,有些未经特异治疗,亦可在12~24月后消失,但引起梗阻的狭窄,仍应切除。少数累及所有或大部分结肠、直肠的暴发性缺血性结肠炎,处理亦与其他暴发性结肠炎相似。

## 慢性肠系膜缺血

慢性肠系膜缺血即"腹绞痛",几皆为动脉硬化(第47章,第66章)所致。腹痛可能是由于进餐导致胃血流增加,由于内脏动脉血流是固定的,因而小肠血流被夺取而发生缺血。虽然尸检和血管造影常发现内脏大血管部分或完全闭塞,但慢性肠系膜缺血实不多见;很多病人2支甚至所有3支血管都已封闭,但仍无症状。因此血管造影发现这些血管中1支以上闭塞,临床意义仍因人而异。现在还没有可靠方法,能检测缺血性形态学改变发生前的肠血流不足,这是确定慢性肠系膜缺血的主要障碍。

### 临床表现

慢性肠系膜缺血的一项普遍都有的临床症状是腹痛或腹部不适,最常见是饭后10~20分钟发生,逐渐加重至达高峰,约经1~3小时而缓渐消失。疼痛一般为钝性、啮咬性或痉挛性,位于脐周或上腹部。开始只是在大量进餐后才会发生,以后发生频度和程度渐次增加,患者被迫减少进食量("缩食综合征")(small meal syndrome),不愿进食,体重亦常明显减低。腹胀、便秘、腹泻等亦不少见。体检所见有限,且无特异性。晚期病人呈慢性病容,体重大为减低。腹部柔软,虽在疼痛发作期间亦无压痛。上腹部常能听到一收缩期血流杂音,但亦无特异性。很多病人都有心(第67章~第69章)、脑(第440章)及末梢血管供血不足(第76章)症候。

### 诊断

腹绞痛尚无可靠的特异性诊断试验,只能依据临床症状、动脉造影(内脏动脉闭塞)和排除其他胃肠病的方法进行诊断。胃肠道常规检查一般皆无明显改变。吸收不良方面的检查,常有粪脂增加和D-木糖排出减少(第141章)等改变。双重超声检查时,腹腔动脉及SMA狭窄度70%即可发现,敏感度分别为97%和87%。血管造影包括主动脉灌注造影和SMA、腹腔干、IMA(如有可能)选择性注射。大血管如有狭窄,侧支凸显,即表明狭窄有血流动力学意义,并为慢性。一项对慢性肠系膜缺血病人的综合分析指出:91%至少有两支封闭,55%3支皆受累,孤立性SMA和腹腔动脉闭塞者7%及2%。但是必须指出:**1支、2支甚至所有3支大血管狭窄或闭塞的本身,并不能确诊为慢性肠系膜缺血,因为即使3支血管皆已闭塞的病人,可能亦无症状。**检查进食对肠系膜血流影响,可做腹腔干和SMA的双重超声,SMA和SMV内血流MRI,以及气囊张力测定法检测肠壁内pH。正常进食后肠血流即应增加,肠缺血者则否,且可因饭后血流不足,不能满足消化时代谢增加需要而使肠壁内pH减低。

如有典型腹痛和原因不明性体重减轻,而诊断检查已排除其他胃肠病变,血管造影则显示3支大动脉中至少2支闭塞,这样的病人应做血管重建术(revascularization)。其他方面尚称健康的慢性肠系膜缺血病人,可能须以血管重建术治疗,但如风险较大,宜先做经皮肠系膜血管造影,必要时以支架解除症状。血管重建术后,累计5年存活率为81%~86%。

## 血管性损害

由于内镜和血管造影的广泛应用,胃肠道血管损

害所致出血的发现日益增多。血管损害孤立或多发不一,可以是孤立性单项改变,也可能是综合或系统性病变的一部分。

*结肠血管扩张*(colonic vascular ectasia)(血管发育不良 angiodysplasia)是最常见的消化道血管异常。这些变性损害与年龄增长有关,而与其他皮肤及脏器损害无关。损害几皆限于盲肠及升结肠,一般皆为多发性,偶尔是在手术中或常规组织切片中发现的;一般都是由血管造影及结肠镜作出诊断。

结肠血管扩张是老人复发性下消化道出血的最常见病因(第133章)。大便中有鲜红或紫红血液,有时则为大出血。约20%~25%次发作是以柏油便出现的。10%~15%病例仅以缺铁性贫血揭示出血存在,大便则为间歇性隐血试验阳性。90%以上病例的出血都是自行停止的。

结肠血管扩张病人在肠镜和血管造影的周密检查下,约20%病例发现小肠亦有血管损害。另据报道,von Willebrand病(第178章)和肾衰竭(第117章)病人中,结肠血管扩张发生亦较多。但多数病例都未对这些损害作过周密的组织学检查。肾衰竭病人中,约1/3由这些血管损害引起上消化道出血。损害一般不大,多发性,主要位于胃和十二指肠。再次出血亦常见。出血原因被认为是由于凝血障碍和其他并存疾病。结肠血管扩张与von Willebrand病的联系,据信是由于内皮细胞因子Ⅷ:vWF缺乏,血小板不能黏附以形成血小板栓。尚须通过前瞻性研究来确定这些疾患时血管损害的真实发生率,并须取得足够组织样本,以了解病因和自然病史。

出血性结肠血管扩张的病人,约50%有心脏病症候,约25%有主动脉瓣狭窄(第72章)。但主动脉瓣狭窄、消化道出血和结肠血管扩张之间有何关系,仍未明了。组织学检查确定结肠血管扩张,如无特殊技术,很难完成。结肠血管扩张包括静脉、小静脉和毛细血管,可见扩张、变形和管壁增厚。最先出现的改变是黏膜下静脉扩张、弯曲,常发生在黏膜血管正常处。损害更重时,黏膜血管扩张和变形的发生更多,最严重时,黏膜已为变形、扩张的管道"迷宫"(maze)所取代。

利用特殊注射和清除技术所做研究显示:结肠血管扩张是与衰老有关的变性损害,可能是黏膜下静脉的间歇性轻度阻塞引起的,它们在这里穿入盲肠肌层。黏膜下静脉迂曲、扩张,以后是汇入它的小静脉和毛细血管,这样形成的小型动静脉瘘,正是当初血管造影时描述的典型改变:"静脉提早充盈"征(early filling vein)。结肠血管扩张多发于右侧,据信是由于盲肠壁承受的张力比结肠其他部分都大。

过去诊断血管扩张,主要是血管造影,现在认为结肠镜检查更为可取(第133章)。但是内镜师诊断血管损害特异性质的能力,由于很多分立性损害外观的近似性而甚受限制,这些损害如蜘蛛样血管瘤(spider angioma),遗传性出血性毛细血管扩张(hereditary hemorrhagic telangiectasia),血管瘤,各种结肠炎时的局灶性血管增生等。内镜检查时所做血管损害的活检,一般皆无特异性,而活检风险亦须计及。血管损害的外观还受病人血压、血容量、水合状况和结肠镜检查时所用药物(如度冷丁)的影响。血容量严重缺失和休克状态的病人,结肠血管扩张未必都能显现,因此要等红细胞和容量缺失矫治后,才能作出准确评估。血管造影可在活动性出血期间确定损害的大小和性质,即使出血已停止,如静脉迂曲而排空徐缓、有静脉丛或提早充盈的静脉存在,亦可确认结肠血管扩张。

结肠血管扩张的自然病史尚未尽悉。估计有此损害的病人,终致出血的不到10%,这也支持不要对偶然发现的结肠血管扩张轻加治疗的观念。虽然有些结肠镜师仍热衷于治疗结肠血管扩张,但是几乎半数病例在经历初次出血事件后,可能就不再出血了。激光、硬化剂、电凝、氩等离子束凝固加热探针(argon plasma coagulator heater probe)等技术,都已用于结肠血管扩张的治疗,难称优劣,目前最常用的是加热探针和双极凝固法。尚无资料证明内镜消融处置结肠血管扩张,能使其自然历程发生改变。紧急情况下,可用血管造影法来制止结肠血管扩张所致出血,已发现外渗(extravasation)的病例,动脉(SMA)内输注加压素(vasopressin),可使80%以上病例的出血停止。如出血不止,而又无经验丰富的内镜师可供任用,或内镜处置未能成功,可做右半结肠切除术(right hemicolectomy)。无论左侧结肠有无憩室病,都不影响结肠切除范围,即只切除右半结肠。因为出血的憩室80%皆在右侧结肠(第143章),因此留下带憩室的左侧结肠的风险,远低于扩大手术范围(做结肠次全切除术)所涉发病率和死亡率的增加。经此治疗的病例,预计约20%患者可能再发出血。结肠次全切除术只能作为最后处置,即只限于活动性结肠出血持续存在,而血管造影完全正常,结肠镜检查阴性或意义不大的病例(第133章)。

## 遗传性出血性毛细血管扩张（Osler-Weber-Rendu 病）

这种常染色体显性遗传的家族性疾病，特征为皮肤和黏膜毛细血管扩张以及复发性消化道出血。遗传基因在染色体 9q3，为内胶素（endoglin）基因，它是与转化生长因子 β（TGF-β）结合的膜糖蛋白。由 TGF-β 调节的一种以上过程如发生紊乱，就可能引起血管发育不良。损害常在生后数年内出现，典型表现即儿童时期屡发鼻出血。到 10 岁时，约半数患儿已有过胃肠出血，但严重出血 30 岁前幸不常见，高峰是在年届五旬时。多数病例的出血是以黑便出现，便血与呕吐次之。损害一般见于唇、口腔和鼻咽黏膜、舌、甲周等处。毛细血管扩张可见于结肠，但胃与小肠更常见，也更易发生明显出血。内镜检查毛细血管扩张甚易发现，为粟粒大小的樱红色小丘，但在严重贫血和失血情况下，可能暂时不显或甚隐晦。血管造影可能正常，亦可显示为动静脉沟通、异常血管球块、静脉扩张和动脉瘤。病理改变主要发生在毛细血管和小静脉，但小动脉亦可受累。即血腔呈不规则的迂曲扩张，腔壁由一单层内皮细胞衬托，有一纤维结缔组织薄层支持。这些血管没有弹力层和肌组织，因此不能收缩，易致出血或亦由此。小动脉内膜增生，常有血栓。治疗出血性毛细血管扩张，已提出很多方法，包括雌激素、内镜消融、受累肠段切除等。

如无禁忌证，雌激素（estrogen）不失为一合适的系统疗法，可使出血事件减少。内镜治疗无论是氩等离子束凝固、双极凝固加热探针、激光还是其他任何消融技术，都只有损害是在内镜直视范围内时才能应用，实际上就是限用于胃和十二指肠的损害。切除是最后一策，但由于损害分布的弥漫性，因此最好是在已知出血特定部位的情况下手术。不要试图切除所有损害，而只能把目标锁定在被认为有临床意义的损害上。

## 进行性系统性硬化

血管损害是进行性系统性硬化（progressive systemic sclerosis）的突出征象，特别是有钙质沉着（calcinosis）、Raynaud 现象、食管运动失常（esophageal dysmotility）、硬皮病（scleroderma）和毛细血管扩张（telangiectasia）的 CREST 变型时（第 281 章）。临床所见隐性及明显出血，可能即由于这些损害，如有可能，以内镜消融处置最佳。

## 西瓜胃

西瓜胃（watermelon stomach）是指胃窦的一种不常见血管损害，迂曲扩张的血管自幽门向外辐射，有如车轮上的辐条，又像是西瓜表面的暗色条纹。它能引起急性和慢性隐匿出血，但病因仍不详。胃蠕动可使松弛的胃窦黏膜脱出，从而使黏膜血管拉长、扩张。此病主要见于中年以上妇女，伴有盐酸缺失、萎缩性胃炎和肝硬化。文献报道的“西瓜胃”病例中，几乎半数都有肝硬化和门脉高压，提示与门脉性胃病（portal gastropathy）（第 137 章）有关。镜下特征为毛细血管扩张和局灶性血栓形成、黏膜下血管迂曲扩张和纤维肌性增生等。皮质类固醇治疗无益，胃窦切除术及内镜下处置更易收效（内镜处置更为可取）。

## DIEULAFOY 溃疡

随着消化道大出血（第 133 章）病因诊断的增加，此损害亦常在胃中发现，有时亦见于小肠和大肠。Dieulafoy 溃疡男子发病约为女子的 2 倍，平均年龄 52 岁。特征为黏膜下（有时是黏膜）有一壁外管径的动脉，其上黏膜有一小缺损。据信正是这条管径持续不变的血管局部压迫，侵蚀其上被覆的黏膜，破坏暴露的血管壁，引起出血。可以突发性大出血或黑便出现，此后数日中，常继以间断性出血。出血部位常在贲门食管连接远端 6 cm 处，死亡率原甚高，但现代血管造影和内镜技术对出血性损害的定位和治疗，使紧急手术需要渐少，预后可能也会改善。

## 血管瘤

整个胃肠道皆可发生血管瘤（hemangioma），也是结肠居第 2 位的最常见血管损害。血管瘤有海绵性、毛细血管性和混合性等型。大多为息肉样紫红色小隆起，自数毫米至 2 cm 不等；较大损害也有，特别是在直肠，可能伴有静脉炎。血管瘤出血常甚慢，故为隐性出血而伴有贫血或黑便。便血（hematochezia）则较少见，除非是直肠的大型海绵状血管瘤。诊断以内镜（包括肠镜）最佳，因为放射线检查包括血管造影皆多正常。新的胶囊内镜（videocapsule）技术能在无管无线情况下取得小肠影像，不但能发现血管瘤，

还能揭示小肠和其他出血损害。孤立性或为数甚少的小血管瘤如能由内镜接触到，可作局部消融。大型或多发性损害，一般是将血管瘤单独切除，或将结肠受累节段切除。

## 蓝橡皮奶头样大疱性痣综合征

此术语(blue rubber bleb nevus syndrome)是指一种与胃肠道类似海绵状血管瘤相关的特殊类型的皮肤血管痣。有家族史的不多，但也有少数常染色体显性遗传的病例报道。损害为明显的蓝色隆起，自0.1～5.0 cm不等，直接压迫使内含血液排空后，即为一典型的皱囊。损害可能单个亦可难以数计，一般见于躯体、四肢和面部，但不在黏膜发生，而以小肠最为常见。诊断与治疗皆与血管瘤同(见前文)。

## 先天性动静脉畸形

这些发育异常主要见于肢体，但全身血管树任何部位皆可发生。畸形可能很小，有如血管扩张，亦可甚大而累及长段肠壁。消化道动静脉畸形即动脉和静脉间的永久性沟通，主要位于黏膜下层。特点是静脉发生“动脉化”(arterialization)(即迂曲扩张而管壁增厚，平滑肌肥大)以及内膜增厚或硬化。诊断主赖血管造影。有明显出血症状者，应将受累肠段切除。

## KLIPPEL-TRENAUNAY-WEBER 综合征

此综合征包括下肢血管痣、只限患侧的静脉曲张(出生时或儿童时期即有)以及患肢所有组织特别是骨组织肥大(可能为局部静脉高压和血流淤积所致)。小腿受累常有浮肿；大腿如亦受累，可能出现多种淋巴管异常(如肠系膜乳糜囊肿、乳糜性水腹〈chyloperitoeum〉和蛋白流失性肠病)。显症性胃肠或生殖泌尿道受累罕见，临床表现即为出血，轻重不一，可能复发。一般皆由于直肠或阴道血管瘤、髂内静脉系阻塞所致局限性直肠阴道静脉曲张或门脉高压合并静脉曲张。查体即可作出诊断，影像技术则可用于追索解剖情况，设计手术修复方案。预后决定于病变轻重以及胃肠和生殖泌尿道损害程度和部位。

## 推荐阅读

Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. Gastroenterology, 2000, 118:954－968.
有关肠缺血的世界文献综述。

Iwashita A, Yao T, Schlemper RJ, et al. Mesenteric phlebosclerosis: A new entity causing ischemic colitis. Dis Colon Rectum, 2003, 46:209－220.
慢性缺血性结肠炎新描述的病因：静脉硬化。

(王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，闫蓉，曹邦清 校)

# 第 145 章

# 胰腺炎

Chung Owyang

## 急性胰腺炎

### 定义和分类

急性胰腺炎(acute pancreatitis)是胰的炎症性病变,表现为非连续性腹痛发作和血清淀粉酶及脂肪酶水平增高。与以胰的组织结构性改变为特征的慢性胰腺炎不同,急性胰腺炎的特征是诱发因素矫治后在形态和功能上都能完全恢复,而慢性胰腺炎在诱发病因矫治后,功能改变仍将持续存在。

急性胰腺炎的发生率每年每 10 万人口中 1 ~5 例不等。病理上已发现两种形态学改变,即急性间质性胰腺炎和急性出血性胰腺炎,后者的发生率和死亡率高得多。

### 病因

急性胰腺炎的病原因素很多(图 145-1),最常见的是酒精中毒和胆道病,约占病例数 70% 以上。罕见病因约占病例数的 10% 。其余都是病因不详的。

#### 酒精

酒精诱发的急性胰腺炎一般是在大量饮酒 5 ~10 年后初次发作的(第 17 章)。但就是在大量饮酒者中,发生急性胰腺炎的也只占 5% ~10%,提示还有其他因素,如抽烟和高脂膳食,与患者对此病的易感性有关。

酒精性胰腺炎的发生,可能与几种机制有关,如在胰腺分泌受到激发的情况下,Oddi 括约肌痉挛;小胆管的蛋白质性栓塞;以及酒精代谢副产物的直接毒性作用等。酒精还可能使胰腺分泌的潜含损伤作用的蛋白酶量发生改变。嗜酒者胰腺已有溶酶体酶量增多和胰蛋白酶原与胰蛋白酶之比增高的报道。

#### 胆石

急性胰腺炎发生率与胆石大小为反相关性(第 158 章)。胆管或壶腹中有结石持续存在的,病变常亦较重。胆石嵌顿则可使胆汁反流胰管或堵塞管口。

微石症(microlithiasis)(胆汁内晶体)能引起复发性胰腺炎,但其确切机制现仍未详。微石症常见于长期禁食、静脉高营养(第 230 章)、体重迅速减低及应用奥曲肽(octreotide)或头孢曲松(cefttriaxone)等药物后等情况。超声发现泥沙或胆汁中有双折光胆固醇晶体存在,即可鉴定为微石症,屡有似为特发性胰腺炎发作的病人,应想到这一诊断。

#### 胰腺梗阻

胰腺分泌受阻是急性胰腺炎的次常见病因。Oddi括约肌功能失常时,由于平滑肌张力增加或纤维

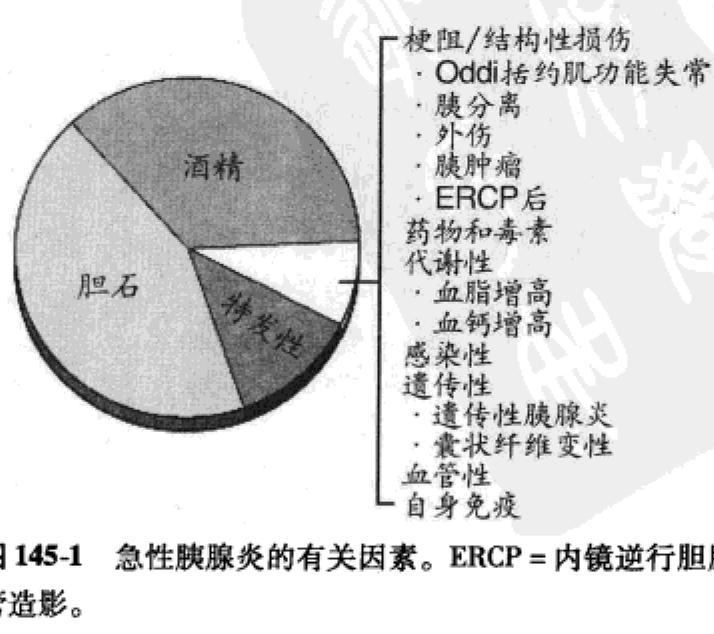



**图 145-1** 急性胰腺炎的有关因素。ERCP = 内镜逆行胆胰管造影。

性缩窄作用,括约肌压力增加。胰分离(pancreas divisum)是胚胎发育时腹侧和背侧导管未能联合所致;Santorini 副胰管小和小乳头可能使流出阻力增加。在某些病例组中,特发性胰腺炎病人25%以上都有Oddi 括约肌功能失常或胰分离,但这种联系是否存在因果关系还是共发性(coincidental),仍待澄清。胰腺癌病人(第201章)中,10%有胰腺炎报道,但一般都较轻。年龄较大的原因不明性胰腺炎病人,应注意排查尚能切除的小胰癌。

### 药物和毒素

与急性胰腺炎有关的毒素和药物有杀虫剂,甲醇,有机磷,还有西印度群岛发现的一种蝎毒液。有些是通过胆碱能途径,刺激胰腺分泌亢进而引起胰腺炎的。能引起胰腺炎的药物,最突出的是免疫抑制剂,包括硫唑嘌呤(azathioprine)及其主要代谢物(6-巯嘌呤,6-mercaptopurine),环孢菌素(cyclosporine),他克莫司(tacrolimus)等。治疗获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的药物如 TMP-SMZ,喷他脒(pentamidine),双达诺苷(ddI)等,都能引起严重胰腺炎。呋噻咪(furosemide)、噻嗪类利尿剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)和口服制剂5-氨基水杨酸等,似为胰腺炎的罕见病因。雌激素治疗伴随的甘油三酯水平增高及胰腺炎增多,为剂量依托性。四环素也与胰腺炎有关,一般发生在脂肪肝病人。其他药物如皮质类固醇、甲基多巴、普鲁卡因胺、呋喃妥因、甲硝唑、白介素-2(IL-2)等,虽也与胰腺炎有关,但因果关系不是很肯定的。

### 代谢性病因

急性胰腺炎发作与高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia)相关,包括家族性在内(第211章)。现在相信这些病人发生胰腺炎,是胰脂肪酶作用下,脂肪酸释入胰循环或胰实质的损伤作用。甲状旁腺功能亢进、制动(固定)(immobilization)、多发性骨髓瘤及静脉营养等所致血钙增高,虽已与血淀粉酶增高联系起来,但由此所致胰腺炎可能并不多。

### 遗传病

有胰腺炎家族史的病人,应想到家族性胰腺炎的可能。这种常染色体显性遗传病的外显率(penetrance)约80%。病人大多是在将近20岁时初次发生症状,以后常因饮酒、高脂摄入或情绪激动而发作。患者发生胰腺癌的风险也较高。最常见的遗传缺陷是7q35处精氨酸-组氨酸取代,这里还是胰蛋白酶原基因位置,由此产生对胰蛋白酶水解的抗拒性。胰蛋白酶抑制基因突变也可能诱发胰腺炎。

囊状纤维变性(cystic fibrosis)跨膜调节物突变(*CFTR*)(第86章)能引起两种类型的胰腺炎。囊状纤维变性一般是引起肺病和胰功能减低,但偶尔也会引起胰腺炎。所有囊状纤维变性病人,汗液中氯化物水平都是增高的,鼻黏膜中 *CFTR* 功能减低。还已发现另一不伴有肺病的胰表型。这些病人不是纯合子,但能诱发急性和慢性胰腺炎。

### 外伤和医源性疾病

外伤诱发的胰腺炎大多都是钝性而非贯通性损伤所致。手术后胰腺炎以手术操作涉及胰腺及壶腹周围时最为常见。胰血管灌注减少(如休克时)也能诱发急性胰腺炎,如术中有过低血压或灌注不足时即可酿成。内镜逆行胆胰管造影(ERCP)(第132章)后常有血淀粉酶增高及腹痛,但接受 ERCP 病人中发生明显胰腺炎症候的不到5%。

### 其他病因

胰腺炎的其他不常见病因如自身免疫病,肾和心脏移植,以及流行性腮腺炎(第368章)和柯萨奇病毒(第373章)感染等。巨细胞病毒感染(第370章)可使 AIDS 病人的胰腺发生急性炎症(第416章)。

约10%~15%胰腺炎病人未发现明显病因,故考虑为特发性胰腺炎。如胰腺炎屡发,即使腹部超声检查阴性,也应由 ERCP 追查胆石,引流胆汁检查胆固醇结晶。

## 病理生理

急性胰腺炎的确切发生机制所知甚少,但由初始损伤转化为胰腺炎的基本机制似乎是消化酶的激活和自体消化。乙醇、药物和感染性因素都能伤及腺泡细胞。胰腺代谢乙醇的能力虽微不足道,但乙醇的毒

性代谢物乙醛，却能到达胰腺，并使胰酶在腺泡细胞内提早被激活。实验模型显示：胰被过度刺激，可使溶酶体与酶原（zymogen）在大空泡内融合，继以酶的激活和急性细胞内损伤。组织蛋白酶 B（cathepsin B）促使胰蛋白酶原向胰蛋白酶转化，后者再促使很多酶原转化为其活性形式，急性胰腺炎的主要系统并发症即缘于此。

胰腺炎期间，产生并释出多种炎症介质，包括细胞因子（如肿瘤坏死因子-α 和血小板活化因子）及趋化因子（如 IL-6）。它们征集炎症细胞，促使炎症细胞活化并贴附于血管壁，或直接造成细胞损伤。促炎介质的产生，就能引起系统性炎症反应综合征（SIRS，第 102 章，第 104 章）。白细胞高度激活，可使远隔脏器受到损伤，发生多系统脏器衰竭。SIRS 和胰腺感染，是急性胰腺炎病人死亡的两大原因。

## 临床表现

急性胰腺炎的典型症状是腹痛和恶心呕吐。一般首先发生腹痛，为持续性痛，不像肠或肾绞痛那样的轻重起伏（第 130 章）。疼痛多在上腹部，并向背中部放射，一般持续数小时至数日，不因呕吐而缓解。腹部检查所见视发作轻重而异，从局部轻微压痛至广泛性显著压痛、反跳痛、肌防御和腹胀不等。肠鸣音常减弱或消失（由于肠麻痹）。非结石诱发的胰腺炎，由于胰腺水肿压迫胆总管，亦可发生黄疸。发作严重的病例，可有低血压、呼吸急促、心动过速和体温过高等征象。但发热一般 <38.5℃。检查皮肤可见硬结、潮红的压痛区，系皮下脂肪坏死所致。严重坏死性胰腺炎时，胁腹有时可见大淤斑，位于胁腹（Grey Turner 征；彩页 3 图 145-2）或脐部（Cullen 征），是血液从腹膜后的胰腺沿筋膜层面穿行而来的。

## 诊断

### 血清淀粉酶

诊断急性胰腺炎是根据临床表现和血清淀粉酶及脂肪酶增高的支持。多数（不是所有）急性胰腺炎病人，血中淀粉酶（amylase）水平都是增高的。起病 2～12小时血清淀粉酶即迅速提高，以后约经 3～5 日，

**表 145-1**

**淀粉酶和脂肪酶增高原因**

| | 淀粉酶 | 脂肪酶 |
|---|---|---|
| 胰腺炎 | ↑ | ↑ |
| 胰损伤或梗阻 | ↑ | ↑ |
| 胆结石 | ↑ | ↑ |
| 输卵管－卵巢病 | ↑ | 正常 |
| 肾衰竭 | ↑ | ↑ |
| 巨淀粉酶血症 | ↑ | 正常 |
| 腮腺炎 | ↑ | 正常 |

渐缓降至正常。但血清淀粉酶增高程度并无诊断意义。虽然血清淀粉酶增高愈甚，提示胰腺损伤的可能性愈大，但高淀粉酶血症对胰腺炎并无特异性。除急性胰腺炎外，高淀粉酶血症（hyperamylasemia）还可见于小肠梗阻、穿孔或梗死；十二指肠溃疡穿孔；淀粉酶释放入血，还可来自非胃肠道器官，如肺、输卵管、涎腺等（表 145-1）。另一方面，高淀粉酶血症也可能是某些肿瘤释出淀粉酶造成的，或为肾脏对淀粉酶的清除减低（如肾衰竭）所致。胰源性高淀粉酶血症可见于 ERCP 后；胆总管有结石通过时，虽未发生胰腺炎，淀粉酶亦可增高。巨淀粉酶血症（macroamylasemia）虽不常见，亦非罕见，有时亦可引起孤立性血清淀粉酶水平增高。此时淀粉酶是与一异常血清蛋白结合的，此复合体不能被肾清除，故使血清淀粉酶增高。如血清淀粉酶增高而尿中该酶水平甚低，就应想到巨淀粉酶血症。高甘油三酯血症（hypertriglyceridemia）能抑制血清淀粉酶测得水平，稀释血清即可揭示血清淀粉酶水平增高的真相。

血中淀粉酶包括来自胰和涎腺的同工酶活力。正常情况下，胰同工酶约占血清淀粉酶总活力的 40%。急性胰腺炎时，血清胰同工酶活力大为增加。但是这样的增加亦可见于急性胰腺炎以外的情况，如肠损伤及肾功能障碍时，因此同工酶也不是特异性的。

### 血清脂肪酶

急性胰腺炎期间，血清脂肪酶（lipase）水平增高是与淀粉酶平行的。但脂肪酶增高持续时间较长，故有助于发作过后胰腺炎的诊断。不仅如此，脂肪酶水平在巨淀粉酶血症和腮腺炎时是正常的。因此血清

脂肪酶测定虽非完全特异性,但已取代淀粉酶成为诊断胰腺炎的首选单项检查。

### 其他血试验

中至重度急性胰腺炎病人常规检验中,一般都能发现白细胞增多。血糖短暂增高亦常见,系 Langerhans 胰岛 α 细胞释出高血糖素(glucagon)过多所致。血钙减低一般是由于非电离的蛋白结合钙从发炎的腹膜后(有时由腹膜表面)外渗(extravasation)。这种形式的血钙减低常见,一般不引起症状,亦无需治疗。坏死性胰腺炎时,由于胰和胰周组织脂肪坏死区内电离钙的丧失,血钙减低较重。血清胆红素和转氨酶、碱性磷酸酶水平增高,约见于半数病例,这是由于胰腺发炎压迫胆总管,或病变严重时伴随的非梗阻性胆汁淤积。白蛋白从腹膜后炎症区和腹膜表面外渗,可使血中白蛋白水平减低。所有病人都应测定血清甘油三酯水平,因为它有病原学意义,还须由此分析血清淀粉酶意外不增高的现象。血清甘油三酯水平 > 1000 mg/dL,可能引发急性胰腺炎;而使血清甘油三酯降至 200 mg/dL,则能防止胰腺炎的发生。血清甘油三酯 < 500 mg/dL,不会成为胰腺炎的病因。酗酒者甘油三酯大多都是中度暂时增高,因此可能只是胰腺炎的表象(epiphenomenon)而非真正的病因。

### 尿检

急性胰腺炎时,尿淀粉酶与肌酐清除率从 3% 增至约 10%。中度肾功能障碍即可使这项测试的准确性和特异性受到干扰。巨淀粉酶血症时,尿中淀粉酶排出不增多。除诊断巨淀粉酶血症外,尿淀粉酶与淀粉酶 - 肌酐清除率一般都未在临床应用。

### 胸腹放射线检查

疑为急性胰腺炎病人,应做常规和立位胸腹放射线检查。胸片可能见到胸水和基底性肺不张。两肺不透线而心脏大小正常,是成人呼吸窘迫综合征(ARDS)的特征(第 99 章)。还须摄取腹片,以排除非胰病变(如肠穿孔等)。肠内充气情况可能反映肠麻痹(ileus),有时可能表现为胰上的孤立性小肠袢扩张(前哨袢,sentinel loop);炎症累及膈结肠韧带时,横结肠扩张,气柱在脾曲处突然中止(结肠截断征,colon cutoff sign)。

### 超声和 CT

超声和 CT(计算机体层摄影)在急性胰腺炎的诊断和处理中,作用重要。超声是检查胆石症的最佳非介入性技术,虽然在直接窥悉胆结石上可靠性较差。胰腺发炎时,由于胰实质水肿,超声可能显示回声减弱。约 30% ~40% 病例由于肠内气体或脂肪组织的影响,对胰的窥查受限。

CT 扫描是评估胰腺炎程度和局部并发症的主要方法。胰腺发炎时,90% 病例可见胰腺增大,胰实质非均一性,或胰周脂肪的液体浸润(彩页 4 图 145-3)。剂团性静脉注射造影期间动态 CT 扫描,适用于胰腺炎轻重的评估,因为它能显示胰灌注不良,从而提示胰腺坏死(图 145-4)。CT 发现坏死,即可肯定病人发生胰腺感染和死亡的风险更大(表 145-2)。

### 磁共振成像和内镜胆胰管造影

磁共振成像(MRI)检查胰腺炎症,作用似与 CT 相当。虽然费用较高,有此设备的较少,但对孕妇和对造影剂过敏的病人,MRI 仍更可取。疑为胆汁性胰腺炎的病人,MRI 胆胰管造影能查出 90% 以上胆管结石。

ERCP 虽不能用于急性胰腺炎的诊断,但可用于急性胰腺炎的持续性胆管结石的诊断和治疗。还可用于原因不明的复发性胰腺炎的检查。用于轻度慢性胰腺炎、胰分离及 Oddi 括约肌病的诊断,尤为适宜。但接受 ERCP 者中,约 5% 发生胰腺炎。血清胆红素水平正常的女病人,疑为 Oddi 括约肌功能失常的病人,以及有 ERCP 后发生胰腺炎病史的病人,发生胰腺炎的风险更大。潜含真正梗阻性病变的概率最低的病人,发生 ERCP 后胰腺炎的风险最高,即使只是将 ERCP 用于诊断。有些新技术如 MRI 胆胰管造影和内镜超声(EUS),准确性都不亚于 ERCP,因此如病人有胆道梗阻的可疑迹象,选用这些技术可能比 ERCP 更为适宜,特别是对那些发生 ERCP 后胰腺炎风险很高的病例。

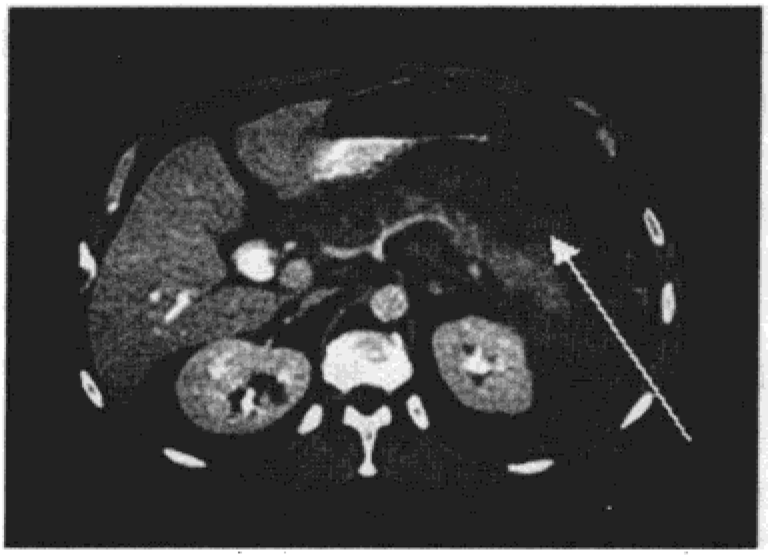


**图 145-4** 坏死性胰腺炎的典型 CT 扫描。胰周和腹膜后水肿明显。胰体和胰尾可见不增强的大片坏死区(箭头)。按 CT 标准(表 145-2),此例胰腺炎属 D 级。(Poonputt Chotiprasidhi 惠赠。)

## 鉴别诊断

急性胰腺炎须与很多能引起腹痛和恶心呕吐的病变鉴别,特别是脏器穿孔、肠梗阻、肠系膜缺血和胆囊炎等病(第 143 章~第 144 章,第 158 章)。它们都能使血清淀粉酶和脂肪酶水平增高,很难与急性胰腺炎区分。有利于急性胰腺炎诊断的特征是血清淀粉酶水平增长 2 倍以上,CT 有胰腺炎症征象,腹部平片或 CT 扫描无游离气体,以及非手术疗法病情得到改善等。如仍有可疑,且临床情况继续恶化,可能即须手术介入以确定诊断。

## 病情轻重的评估

必须注意确定急性胰腺炎的病情轻重,以对病程经过和并发症作出评估。综合特异检验项目、临床和生理检查以及 CT 扫描等信息,决定预防性抗生素治疗、胆管紧急影像检查和早期 ERCP。

### 实验室检查

常规血化验如血清淀粉酶、脂肪酶、白细胞计数等,提示预后的意义不大,而像血清或尿的胰蛋白酶原活化肽(trypsinogen activation peptide)和 C-反应蛋白之类标志物,则有助于轻、重胰腺炎之分。胰蛋白酶原活化肽测定是间接测定活性胰蛋白酶量,似能区分病变的轻重。神经元特异性弹性蛋白酶(neuron-specific elastase)和白介素-6(IL-6)都是炎症细胞释出的,急性胰腺炎发病 12 小时血中含量即可增高,增高程度与胰腺炎轻重是平行的。C-反应蛋白是 IL-6 诱导的产物,出现较迟,为重病患者住院第二日的标志物。

### 临床和生理检查

很多评分系统都能用于急性胰腺炎发病率和死亡率的评估。Ranson 标准是最为人熟知的(表 145-2),包括 11 项特征。5 项特征是入院时检查的,反映炎症反应的轻重;另 6 项是起病 48 小时检查的,反映严重并发症包括液体转移,心血管失稳,终末脏器衰竭等。一般说来,不到 2 项的病人,死亡率 <1%。反之,6 项以上阳性的病例,发生胰腺坏死和感染的可能性增加,死亡率也较高。Glasgow 系统可用于住院

**表 145-2**

**急性胰腺炎的预后评估**

| Ranson 标准* | 简化 Glasgow 标准† | CT 标准‡ |
|---|---|---|
| 入院时 | 住院 48 小时内 | 正常 |
| 年龄 >55 岁 | 年龄 >55 岁 | 增大 |
| WBC >16 000/μL | WBC >15 000/μL | 胰腺炎症 |
| AST >250 U/L | LDH >600 U/L | 单一积液 |
| LDH >350 U/L | 葡萄糖 >180 mg/dL | 多个积液 |
| 葡萄糖 >200 mg/dL | 白蛋白 <3.2 g/dL | |
| 住院 48 小时后 | $Ca^{2+}$ <8 mg/dL | |
| 血细胞比容减幅 >10% | 动脉 $Po_2$ <60 mmHg | |
| BUN 增幅 >5 mg/dL | BUU >45 mg/dL | |
| $Ca^{2+}$ <8 mg/dL | | |
| 动脉氧分压 $PO_2$ <60 mmHg | | |
| 碱缺失 >4 mEq/L | | |
| 液体分隔 >6 L | | |

* Ranson 标准 3 项以上预示临床病程复杂。资料来源:Ranson JH, Rifkind MK, Turner JW. Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obster, 1976, 143:209-219.

† 资料来源:Blamey SL. Imrie CW, O'Neill J, et al. Prognostic factors in acute pancreatitis. Gut, 1984, 25:1340-1346.

*‡ A 级和 B 级表示轻度病变,无感染及死亡风险。C 级病情中度,有轻微感染风险,死亡风险几无。D 级和 E 级为重度胰腺炎,感染率 30%~50%,死亡率 15%。资料来源:Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. Radiology, 1990, 174:331-336.

AST = 天冬氨酸转氨酶;BUN = 血尿素氮;LDH = 乳酸脱氢酶;WBC = 白细胞。

48小时内的任何时候,虽只测定8个参数(表145-2),但其对预后评估的准确性似与Ranson标准相似。较复杂,在重症监护室(ICU)外较难应用。

## CT

常规CT和对比增强CT都能提供实用的预后信息。CT轻重指数(表145-2)评估病情轻重与Ranson标准相当。对比增强CT检查胰坏死的存在和程度,这与发病率及死亡率是极为相关的。非坏死性急性胰腺炎(图145-3)时,很少发生感染,死亡率<1%。反之,坏死性胰腺炎(图145-4)的感染率则为30%~40%,死亡率10%~30%。

## 治疗

由于尚未证实任何疗法能直接作用于胰腺炎症,因此急性胰腺炎的主要治疗是提供支持疗法,包括液体复苏,保持最佳液体平衡,严密监护局部和系统并发症的发生(图145-5)。所幸80%以上急性胰腺炎病人都是轻型病变,无并发症发生。患者不应经口摄入任何液体和食物,直至腹痛和压痛消失,肠鸣音恢复。轻型病例无需鼻胃插管抽吸,但如有呕吐及肠麻痹,仍应做此处置。患者应给予足量镇痛剂,以控制疼痛。腹痛可用哌替啶(meperidine)50~100 mg,必要时4小时一次。疼痛更重时须用氢吗啡酮(hydromorphone),半衰期比哌替啶长,可由病人自控麻醉泵注射。无并发症的急性胰腺炎,无需静脉高营养,亦无需预防性抗生素治疗。血管内容量严重减少和血容积不足,可能是液体向胰周腹膜后炎症区渗出以及呕吐和鼻胃插管抽吸所致消化道液流失造成的,应及时矫治。胆石性胰腺炎大多为轻型,情况良好,同次住院期间即可做胆囊切除术。严重胆石性胰腺炎并有迹象显示胆石仍嵌顿在十二指肠壶腹区的病例,当可受惠于早期ERCP、切开括约肌以取除结石,但也可能仍需手术干预。高甘油三酯血症病人,约1%~4%发生急性胰腺炎。故应尽一切努力,务使血清甘油三酯降至200 mg/dL以下。

充分补充容量后血压仍低的病人,应安置中心插管,以对液体和电解质需要作出更切实际的评估和处置。严重坏死性胰腺炎病人心指数常增高,末梢血管阻力则减低,为SIRS的典型改变。早期手术干预的主要指征是面对急腹症而诊断尚难肯定。因为像肠穿孔及肠坏死等急腹症,有时很像急性出血性胰腺炎,只有开腹手术才能确定和治疗。感染性坏死(见后文)也须紧急手术。一般是做手术清创(debridement)和引流。

## 并发症

有持续性胰腺炎潜伏迹象的病人,应千方百计排查感染性胰坏死、十二指肠壶腹胆石嵌顿以及假性囊肿等情况。如超声检查未发现假性囊肿或胰腺增大,就应做CT扫描。CT扫描常能发现组织结构性改变,如假性囊肿,胰坏死,胆管扩张等本来可

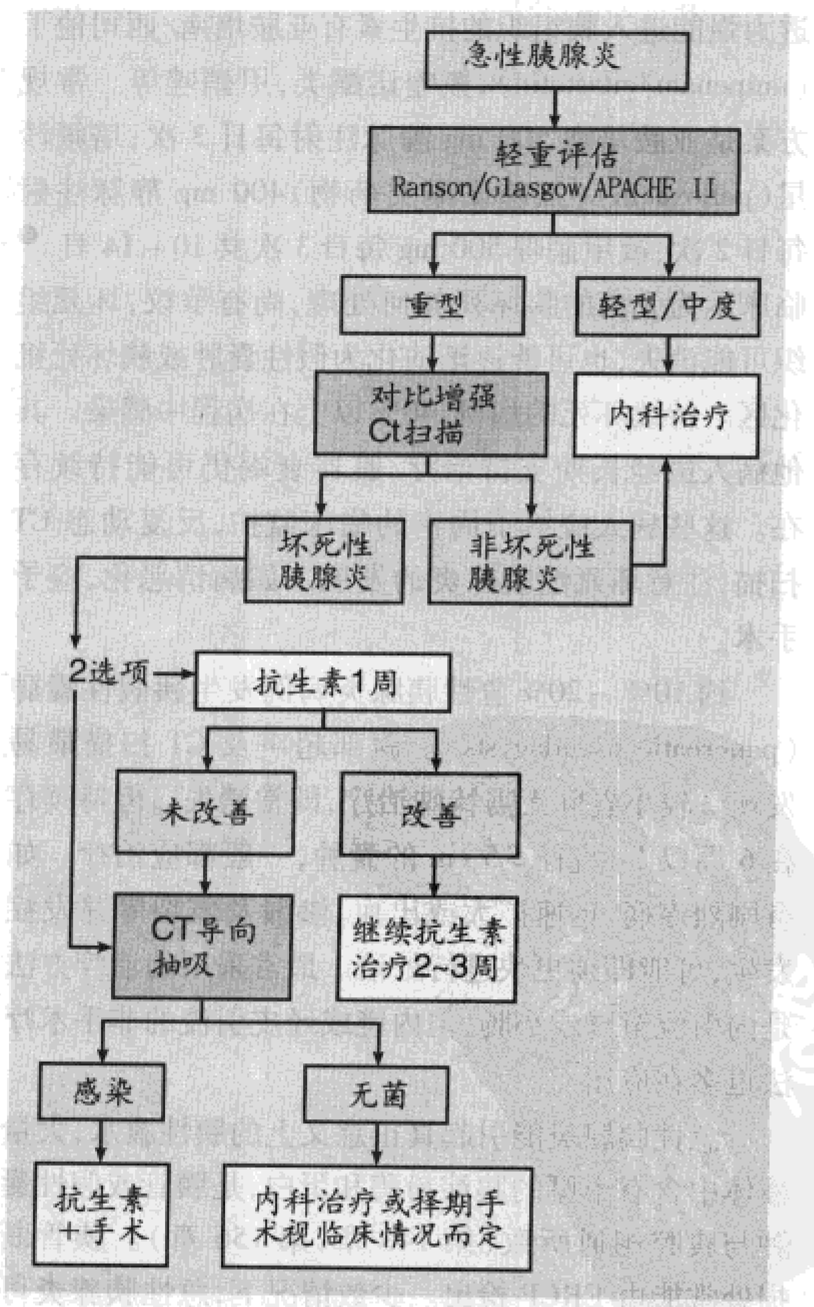



图145-5 疑为或已确诊急性胰腺炎病人的诊疗途径。CT=计算机体层摄影。

能失察的病变。

### 局部并发症

中至重型急性胰腺炎病人如症状先有改善后又加剧，并开始发热（特别是>38.5℃），白细胞明显增多，血培养阳性，或有其他脓毒性感染迹象，就应想到感染性胰坏死（图145-5）。疑为坏死性胰腺炎的病例，应紧急进行腹部CT扫描，静注对比剂强化。如有液体聚集的蜂窝织炎性肿块，应予抽吸，并做革兰染色和培养。亦可以抗生素治疗1周，如无改善，应作CT导向的穿刺抽吸。如发现多形核白细胞和细菌，即提示感染性胰坏死，应急诊手术，因为这类病例姑息治疗的死亡率>60%。抗生素治疗应启用或继续选用覆盖革兰阴性肠道细菌和厌氧菌的药物。●穿透力强能进入胰组织的抗生素有亚胺培南/西司他丁（imipenam/cilastatin），氟喹诺酮类，甲硝唑等。常规方案是亚胺培南500 mg静脉注射每日3次；培氟沙星（pefloxacin）（氟喹诺酮类药物）400 mg静脉注射每日2次；或甲硝唑500 mg每日3次共10~14日。●临床示为无菌的胰坏死如何处理，尚有争议，坏死组织可能消失，也可能逐渐演化为假性囊肿或胰坏死机化区。持续坏死的病例，40%以上在病程中感染。其他病人虽经长期支持治疗，脏器衰竭仍可能持续存在。这些病人应给予周密的临床监护，反复动态CT扫描，注意坏死性胰腺炎的发展。如病情恶化，应予手术。

约10%~20%急性胰腺炎病例发生胰假性囊肿（pancreatic pseudocysts）。腹部超声及CT扫描最易发现。较小囊肿无需特殊治疗，即常消失。但持续存在6周以上，直径>5 cm的囊肿，一般都应治疗。如有剧烈疼痛、迅速扩大或出血、渗漏及破裂等并发症发生，可能即须更快进行处治。最常采用的治疗方法是内引流至胃或小肠，但内镜或经皮引流的非手术疗法也多在应用。

急性胰腺炎能引起真正意义上的胰性腹水，大量液体中含有丰厚的胰淀粉酶和蛋白，是胰管或假性囊肿与腹腔相通所致（第143章，第156章）。胰管断损处常能由ERCP检出。少数情况下，急性胰腺炎可使胰周血管出血或血栓形成。假性囊肿侵蚀胰动脉，使假性囊肿转变为假性动脉瘤，即可发生动脉出血。诊断可由CT扫描和血管造影，但有时仍须手术干预。胰腺炎最常见的静脉并发症是脾静脉闭塞，由此可致脾大和胃静脉曲张。

### 系统性并发症

急性胰腺炎的两种最重要系统并发症是肾和呼吸衰竭。肾衰竭一般是血容量不足和肾灌注减少造成的（第116章）。预防和治疗与胰腺炎相关的肾衰竭，很大程度上有赖于对液体和电解质异常的矫治。轻度暂时性呼吸衰竭据信是由于膈下炎症、呼吸固定和肺不张。动脉低氧血症及动脉$PO_2$ <70 mmHg时，常伴有轻度呼吸性碱中毒，多见于重型急性胰腺炎病人，一般在起病2~3日内检出。低白蛋白血症和液体负荷过重可能是重要诱发因素。多数病例的呼吸衰竭常随胰腺炎急性期的结束而改善。但也有些病人发展为更重型的呼吸衰竭，类似ARDS（第99章）。这是预后不良的表现，与临床病程复杂及死亡有关。胰腺炎相关ARDS是由于胰腺发炎释人循环的酶（如磷脂酶）伤及肺泡膜和对表面活性物质（surfactant）的降解。治疗主要是支持疗法，因为对胰腺炎相关ARDS，尚无特异疗法提出。

## 预后

胰腺炎的自然病史难以预计，决定于病因。胆石性胰腺炎，胆囊切除术即可防止今后发作。甲状旁腺功能亢进、高甘油三酯血症和有关药物引起的胰腺炎，去除这些诱因后应能防止再发。除酒精性胰腺炎外，急性胰腺炎很少发展为慢性胰腺炎。大多数酒精性胰腺炎病人，组织结构和功能性改变一般都已发生，因此戒酒能起何作用，仍难预料。虽然如此，戒酒对酒精性胰腺炎的自然病史一般仍能起到有利影响。戒酒后，胰腺结构和功能可能还会继续破坏，但发展速度会放慢。戒酒也应能使急性发作的次数减少。

# 慢性胰腺炎

## 定义和分类

慢性胰腺炎（chronic pancreatitis）是胰腺的炎症

性疾病,特征为胰腺有永久性和进行性形态学与功能损害存在。很多病人都有急性胰腺炎的间断性发作。急性复发性胰腺炎与慢性胰腺炎临床鉴别可能不易,前者在非发作期胰腺功能和组织结构仍能恢复正常,故不做组织和功能检查,即难区分。尸检统计,慢性胰腺炎发生率为0.04% ~5%,但在嗜酒者中可能远高于此。慢性胰腺炎又可分为慢性梗阻性和慢性钙化性胰腺炎两种。慢性钙化性胰腺炎的特征是胰内纤维化和钙化不规则分布,并有一、二级胰管的不同程度梗阻。这是慢性胰腺炎的最常见形式,可能与此相关的病变是慢性酒精性胰腺炎,热带胰腺炎(见后文),遗传性胰腺炎,继发于血钙或血脂增高的胰腺炎,以及特发性胰腺炎等。慢性梗阻性胰腺炎的特征是腺管系统扩张,腺泡实质弥漫性萎缩,以及形式一致的纤维化等。慢性梗阻性胰腺炎可能是胰腺肿瘤、腺管狭窄(可能还有胰分离)造成的。与其他形式的慢性胰腺炎不同,管内罕有栓塞及结石,梗阻解除后,结构和功能改变都能改善。

## 病因

在美国,慢性胰腺炎的主要病因是饮酒,约占所有病例的70%。与急性胰腺炎不同,胆石不会引起慢性胰腺炎。亚非发展中国家,慢性胰腺炎的最常见类型是营养不良诱发的(热带)胰腺炎。这些地区有一种植物木薯(cassava),能造成胰腺损伤,因为吃木薯能使血清硫氰酸(thiocyanate)水平增高,此物以后可使细胞自由基(free radical)生成增多。膳食中缺乏微量营养素和抗氧化剂,自由基失去抗衡,就使胰腺易受损伤。少数病例的慢性胰腺炎是由于外伤及长期代谢紊乱,如高钙和高甘油三酯血症。罕见情况下,胰腺炎是以常染色体显性方式出现的遗传病,表现为急性或慢性胰腺炎,胰石症(pancreatolithiasis)甚为突出。还有约20%病例被认为是特发性的。年龄分布的双峰性(青少年和老年),提示可能有两种不同的病理生理途径。临床研究证明慢性特发性胰腺炎时,*CFTR*基因的杂合性突变发生增多。但与囊状纤维变性不同,后者一般是以无痛性胰功能障碍出现,而这些病人则表现为复发性胰腺炎,汗液检查和肺功能都是正常的。

## 病理生理

引起慢性胰腺炎的病理生理机制现仍未详。据动物实验模型,慢性酒精中毒可使胰蛋白基础分泌增加,胰蛋白酶抑制剂减少。胰液中蛋白沉淀形成蛋白栓,以随机方式堵塞小腺管,胰酶被激活,即可导致胰腺炎的急性发作。最终钙与蛋白栓络合,使胰管和腺泡组织破坏更甚,炎症细胞浸润,终使腺泡萎缩,外分泌组织纤维化。有人认为正常抑制碳酸钙结石形成的特异性蛋白分泌缺乏,是导致结石形成和慢性胰腺炎的原因。

## 临床表现

### 腹痛

腹痛是慢性胰腺炎的主要症状,约见于80%病例。疼痛可能是间歇性或慢性,亦可为持续性后又逐渐减轻最后完全消失。随着胰腺炎的加剧,疼痛可能减轻。约15%慢性胰腺炎病人是相对无痛性的。发生疼痛的可能原因是胰腺发炎,也可能是胰外原因如胆总管和十二指肠狭窄。

### 体重减轻

半数以上病人体重减轻。最初体重减轻主要是热量摄入减少所致,因为害怕会使腹痛加剧。晚期慢性胰腺炎病人体重减轻,一般是由于胰功能障碍及吸收不良或糖尿病失控。

### 吸收不良

胰脂肪酶减至正常水平10%以下时,即可因脂肪消化不良而致脂泻和腹泻,脂肪酶减少则反映胰组织的广泛破坏(第141章)。淀粉酶缺乏使糖类消化减弱,故可出现渗透性腹泻。蛋白消化不良则是由于蛋白酶的缺乏。虽然消化不良涉及所有营养素,但临床意义最大的则是脂肪和脂溶性维生素(A,D,E,K)的消化障碍。

### 糖尿病

虽然慢性胰腺炎早期即常有葡萄糖耐受不良(glucose intolerance),但临床糖尿病则发生在较晚期。酮症酸中毒(ketoacidosis)和糖尿病性神经病(diabetic neuropathy)在此型糖尿病中也相当为少。胰性糖尿病的处理常较困难,因为胰岛素和胰高血糖素的缺失,使糖尿病成为脆性(brittle)。胰岛素需要量比大多数遗传性糖尿病者一般要低,因为他们的胰岛素受体并未下调,胰岛素抗体最初也不存在(第242章)。

## 诊断

慢性胰腺炎的诊断一般是由病史提示,而由胰功能及组织结构的影像或实验室检查证实。

### 胰外分泌功能检查

检查胰外分泌功能的最简便方法是24小时便脂定量。外分泌功能减低90%以上时,便脂增多(>7 g/d),但此试验的特异性和敏感性都不高(第141章)。胰功能试验中,最敏感的是胰泌素(secretin)或缩胆囊素(cholecystokinin)激发试验,同时由插至十二指肠远端的导管收集胰分泌物(敏感性约90%~95%)。收集的液体送检碳酸氢盐(胰泌素激发)或胰蛋白酶和脂肪酶。但此试验费时甚多(2小时),故应用不多。

### 组织结构性检查

腹部平片如发现胰有弥漫性钙化斑,即可诊断慢性胰腺炎,但敏感性只有30%~40%。超声检查的敏感性约70%,特异性约90%,但由超声发现的慢性胰腺炎,一般都须由确诊性试验证实。提示轻度慢性胰腺炎的改变是腺体外形不规整,胰实质回波生成性(echogenicity)或回波灶减低,腺管轻度扩张。主胰管钙化和扩张,提示慢性胰腺炎更重。CT扫描比超声更为敏感,特异性亦相当。慢性胰腺炎在CT上的最常见诊断表现是腺管扩张、钙化和囊状损害。其他改变如胰增大或萎缩,胰实质密度不一等。

通常认为ERCP诊断慢性胰腺炎,敏感性(约90%)和特异性(接近100%)最高。轻微慢性胰腺炎时,分支和细腺管扩张,形态不整。中度胰腺炎尚可见到主胰管扩张、迂曲和狭窄等改变。晚期胰腺炎的特征是主管明显扩张,正常逐渐变细的锥形完全丧失。二级腺管也扩张、变钝。ERCP应只限于其他影像检查未能明确诊断的病人以及屡发急性胰腺炎而无明显病因的患者。

EUS的敏感性和特异性与ERCP相当而无诱发胰腺炎的风险。EUS导向细针抽吸能鉴别慢性胰腺炎与恶性损害。像ERCP一样,EUS也只有在介入性较小的检查技术未能确诊慢性胰腺炎时才应考虑。

### 诊断途径

疑为慢性胰腺炎时,约70%~90%病例可望由超声及CT等影像技术作出诊断。如结果阴性或可疑,应

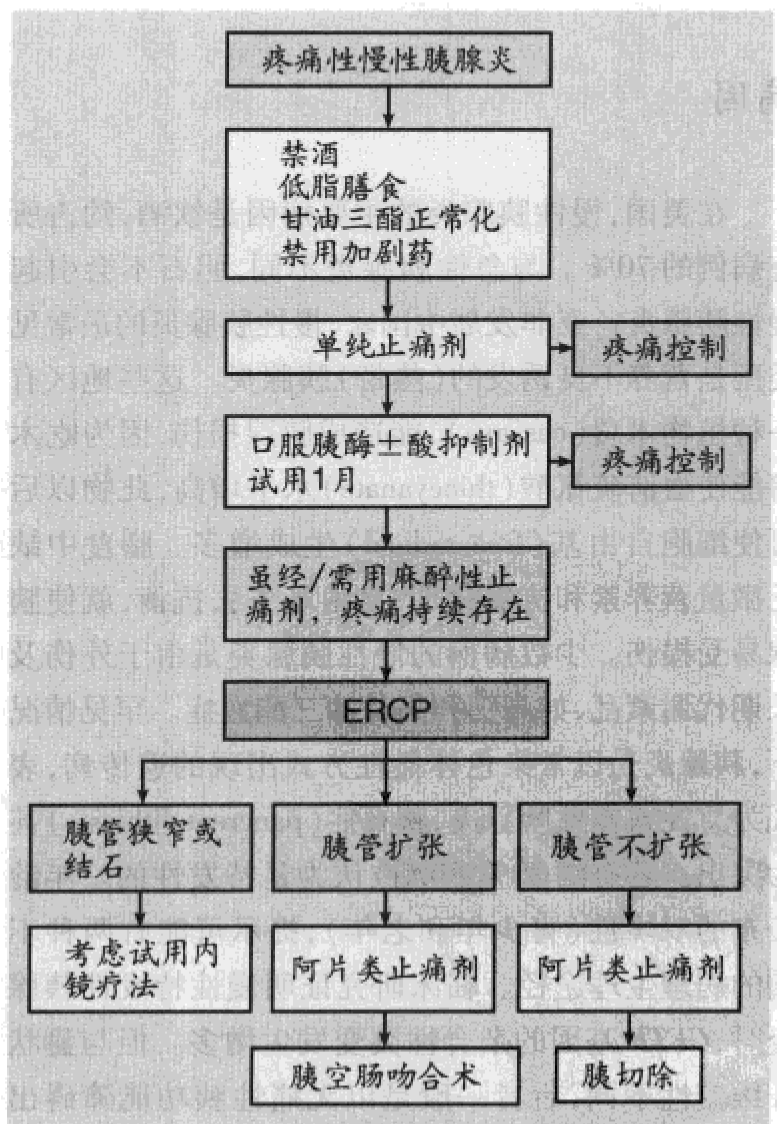



**图145-6** 疼痛性慢性胰腺炎的诊断途径。ERCP=内镜逆行胆胰管造影。

作 ERCP 以揭示其他影像技术未能发现的胰管改变。亦可以介入性较低的 EUS 代替 ERCP。如超声、CT、ERCP 或 EUS 结果皆正常,适选病人可做胰泌素/缩胆囊素激发试验,可能发现轻度慢性胰腺炎证据。

## 胰腺炎的治疗和预后

内科治疗的主要目的是止痛和以适当酶补偿疗法矫治吸收不良。

### 止痛

控制疼痛包括禁酒、镇痛剂和腹腔丛阻滞等措施(图 145-6)。甘油三酯增高(>500 mg/dL)以及硫唑嘌呤等药物都能引起胰腺炎。故应注意清除这些可能引起炎症和疼痛的原因。酒精也是这样,这是慢性胰腺炎的最常见病因。有些病人戒酒后,胰组织结构和功能可能趋于稳定。最初宜先试用对乙酰氨基酚及非类固醇抗炎药,最终可能仍需阿片类镇痛剂(第 29 章)。不要因为顾虑成瘾问题而影响止痛目的,良好的医患关系可能防止麻醉处方药的滥用。放射或超声导引下腹腔丛阻滞(celiac plexus block)能控制胰腺癌疼痛(第 201 章),慢性胰腺炎病人有时虽亦能受惠于此,但其疗效从未超出数月。

口服胰酶可使约 75% 病例的疼痛减轻,也许是服用胰蛋白酶或糜蛋白酶能抑制内源性缩胆囊素和胰酶的分泌。轻至中度非酒精性慢性胰腺炎病例最易由此受累。非肠衣酶制剂在十二指肠近端即可提供更多蛋白酶活力,可能比肠衣制剂收效更佳。

生长抑素类似物奥曲肽,抑制胰腺分泌,并有脏器止痛作用。是否适用于有疼痛症状的慢性胰腺炎,现正进行临床试验。奥曲肽对顽固性胰瘘及假性囊肿的治疗可能也有一定作用。

近端胰管显著狭窄的病人,有些可由内镜治疗控制疼痛。患者在安置支架(跨越狭窄区)后,大多都能取得扩张。在为期 2~69 个月的随访期间,55%~100% 病例疼痛减轻。

如所有措施皆未使疼痛缓解,应考虑手术。腺管扩张病例,如做部分切除术及胰空肠吻合术或外侧胰空肠吻合术(改良 Puestow 手术),疼痛缓解机遇约 60%。腺管梗阻和扩张病人,改良 Puestow 式胰空肠吻合术可使约 60% 病例疼痛缓解,发病率 <5%,死亡率 <2%。中度胰实质病而无胰管扩张的病例,约半数可由胰部分切除术使疼痛减轻。

### 胰功能障碍的处理

胰性脂肪泻应以胰酶补偿疗法进行治疗。每次进餐至少须予脂肪酶 25 000~30 000 U,以利充分脂解,因此病人每次进餐时须服药 2~10 片(视制剂而定)。多数病人按此治疗,都能达到满意的营养状态,症状较少或无。有些病例可能须用肠溶制剂(enteric coated preparation),因为他们的胃酸能破坏胰酶;$H_2$ 受体拮抗剂及质子泵抑制剂则应只限于不能由这些方法得到充分缓解的病例。如以上各项治疗皆无功效,诊断应重新落实(可由胰功能试验核实),并须排除其他诱发病因(乳糜泻,末端回肠病,细菌增生等)。

### A 级论证文献


❶Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. Pancreas, 2001, 22: 28-31.
预防性应用抗生素减少急性坏死性胰腺炎脓毒症和死亡率的荟萃分析。

❷Bassi C, Falconi M, Talamini G, et al. Controlled clinical trial of pefloxacin in versus imipenam in severe acute pancreatitis. Gastroenterology, 1998, 115: 1513-1517.
培氟沙星与亚胺培南治疗重型急性胰腺炎的临床对比试验。


### 推荐阅读


Boeck WG, Adler G, Gress TM. Pancreatic function tests: When to choose, what to use. Curr Gastroenterol Rep,

2001,3:95 - 100.

作者等的研究认为胰泌素 - 雨蛙肽(caerulin)试验是检查轻至中型病变的金标准。

Ellis J, Lerch MM, Whitecomb DC, et al. Genetic testing for hereditary pancreatitis: Guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. Pancreatology, 2001, 1:405 - 415.

遗传性胰腺炎遗传检查已获共识的指导性意见。

Mitchell RM, Byrne ME, Baillie J. Pancreatitis. Lancet, 2003, 361:1447 - 1455.

有关胰腺炎遗传、发病机制、诊断和治疗的综述。

Nealon WM, Matin S. Analysis of surgical success in preventing recurrent acute exacerbations in chronic pancreatitis. Ann Surg, 2001, 233:793 - 800.

手术治疗似能使急性胰腺炎复发病人的转归改善。

(王贵才 译;闫蓉,曹邦清 校)

# 第146章
# 腹膜、肠系膜和网膜疾病

Michael R. Lucey

## 腹膜病变

腹痛和腹水都是腹膜病变时的典型临床表现。腹水另于本书第156章讨论。

## 急性腹膜炎

### 定义

急性腹膜炎(acute peritonitis)是细菌或肠内容物(包括胃酸、消化道内容物、胆汁、胰液等)在腹腔引起的炎症或腹腔液体。继发性腹膜炎是有确切病因引起的,如急性阑尾炎或憩室炎所致脏器穿孔,溃疡(消化性溃疡病、Crohn病、恶性溃疡)穿孔和外伤,后者包括医疗性干预(如手术、针刺活检)。原发性腹膜炎(包括自发性细菌性腹膜炎〈SBP〉)是无前驱性病因的腹膜炎。第三腹膜炎(tertiary peritonitis)为腹内持续性脓毒症而无单独感染灶,一般都是对原有严重腹膜炎手术治疗后发生的,患者常为重症监护室(ICU)中的危重病人,特别是免疫功能抑制者。

### 预后因素

素称健康的病人,因急性阑尾炎或消化性溃疡穿孔而发生腹膜炎,死亡率甚低,但择期性手术、外伤及胰腺炎后发生的腹膜炎,无论病人总体临床情况如何,死亡率皆高。过去50年来,尽管有广谱抗生素的问世、重症监护室的建立以及对腹腔细菌污染所做根治性清理措施,严重腹膜炎的预后仍无改变。这些病人的结局,决定于他们的整体健康状况,包括营养状况、免疫功能和心、肾功能之类系统因素。

### 临床表现

急性腹膜炎的典型征象是腹痛、腹部压痛和肠鸣消失。突发性腹部剧痛提示脏器穿孔。腹膜刺激症候包括腹部压痛、反跳痛,终至腹壁强硬。有些病例还伴有发热、低血压、心动过速和酸中毒。以上情况虽很典型,但急性腹膜炎往往没有这些特征。像由腹水发生的SBP,表现就常很隐晦(见下文)。老人和免疫抑制病人的急性腹膜炎,可能没有腹膜刺激及系统性失代偿征象。同样,第三腹膜炎病人典型症候亦可缺失或不明显,而只能由持续心率加速和发热提示诊断。对这些不典型情况,必须充分保持警惕。

### 诊断

腹部平片确定腹腔游离气体,是脏器穿孔的典型表现。CT及超声则能发现游离液体和脓肿。腹膜炎如伴有腹水,腹腔穿刺即不可少。

### 治疗

治疗急性腹膜炎的3项关键内容是复苏、剖腹手术和抗生素。复苏首先是静脉输液以矫治代谢和电解质紊乱。剖腹手术则是继发及三期急性腹膜炎的治疗基石,以确定和修复急性灾难性事件的病因,排除脓液,冲洗腹腔。有些病例如胆汁性腹膜炎伴随的系统性病变甚微,则以静脉输液和广谱抗生素进行保守治疗,亦属稳妥,而无需手术。但即使在这类情况下,对剖腹手术的掌握亦须从宽。系统性广谱抗生素治疗,关键是抗菌谱须涵盖肠道菌丛(包括厌氧菌)。研究证明各种抗生素治疗的治愈率在80%以上,包括:(1)环丙沙星(ciprofloxacin)加甲硝唑(metro-

nidazole)静脉注射；(2)环丙沙星加甲硝唑静脉注射，恢复经口进食后改为环丙沙星和甲硝唑口服；(3)头孢吡肟(cefepime)和甲硝唑静脉注射；(4)亚胺培南－西司他丁(imipenam-cilastatin sodium)或克林沙星(clinafloxacin)单品静注。虽经以上各项规范治疗，如腹膜炎仍未控制，考虑到念珠菌感染的可能，应启用抗真菌药如两性霉素 B(amphotericin B)及氟康唑(fluconazole)。

## 腹膜癌症

腹膜癌症(peritoneal carcinomatosis)一般都是由胃肠肿瘤或另一腹内恶性病变转移蔓延而来(表146-1)。次常见病因是淋巴瘤及其他转移瘤；原发性腹膜间皮瘤(primary peritoneal mesothelioma)罕见。

## 自发性细菌性腹膜炎

### 定义

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)无明显诱因，几皆见于肝硬化病人，偶亦见于急性肝衰竭时。SBP是严重肝衰竭的标志，一般发生在腹水蛋白含量低而血清胆红素水平高的病人。如腹水蛋白总量 $<1$ g/dL 的病人，观察3年期间，约25%发生SBP。发生机制与腹水中调理活力(opsonic activity)缺乏有关。致病菌几皆为肠道革兰阴性需氧菌如大肠杆菌、肺炎杆菌以及革兰阳性需氧菌如肺炎球菌等。厌氧菌偶亦引起SBP。

**表 146-1**

| 腹膜癌症病因 |
|---|
| **腹膜原发病变** |
| 间皮瘤 |
| **转移蔓延类** |
| 胃肠肿瘤 |
| 　胃 |
| 　结肠 |
| 　胰 |
| 　类癌 |
| 其他腹内脏器 |
| 　卵巢 |
| 　腹膜假黏液瘤 |
| 腹外原发肿瘤 |
| 　乳腺 |
| 　肺 |
| 血液系统恶性损害 |
| 　淋巴瘤 |

### 临床表现

SBP的临床表现常甚隐晦。肝硬化病人如有发热、腹痛等急性腹膜炎典型症候时，固应疑及此症；肝硬化并有腹水的病人一旦出现肝、肾功能突发衰竭、周身不适加剧、脑病或原因不明性白细胞增多，虽无急性腹膜炎的典型腹部症候，亦应想到SBP。已确诊肝病的患者，如有脓毒症或肝功能衰退，临床虽无腹水征象，亦须高度怀疑此症，因为患者可能有小囊性感染性腹水，只能由超声或CT才能查悉，故初步诊断SBP后即继以经验性抗生素治疗，可能是明智的抉择。

### 诊断

确诊SBP的关键是诊断性腹腔穿刺，腹水镜检多形核(PMN)粒细胞数达250/$mm^3$以上。腹水中多形核白细胞数极度增高(如 $>5000$ /$mm^3$)提示腹内脓肿或腹膜炎的继发病因。从腹水中检出细菌，固有助益，但非诊断所必需。把腹水直接引入血培养基瓶中，再作培养，可使鉴定机遇提高，但即使如此，也只有30%～50%病例能从中检出细菌。SBP一般都是由一种微生物引起的，故如腹水培养发现多种微生物，提示为脏器穿孔。除观察和培养腹水外，一切疑为SBP的病人都应做血培养、胸片以及尿镜检和培养，以追索血源性脓毒症和其他部位的感染。

### 治疗

抗生素是治疗SBP的基石，剖腹手术则无需考虑。通常以广谱抗生素静脉注射3～5日即可，疗程长短，可由腹水中多形核白细胞数权衡；如计数 $<$ 250 /$mm^3$，抗生素静脉注射即可停止。最重要的负面预后因素是有肾衰竭存在、住院期间发生SBP和血清转氨酶水平增高等。

初次发作后，除非预防性应用抗生素，约70%病例的SBP仍将在第1年中复发。腹水中蛋白含量低和肝合成功能障碍的病人，复发率最高。预防性应用抗生素以清除肠道菌丛，如喹诺酮类(诺氟沙星，norfloxacin)每日1次或环丙沙星〈ciprofloxacin〉每周1

次)、复方新诺明(TMP-SMZ)等,可使SBP发生率大为减低,无论是涉及危重病人还是已有过SBP的病人,皆可受益。预防虽能减少SBP的发生,但对死亡率则无何影响,而是与其内在肝功能失常的情况相关。

## 腹膜结核

结核(第341章)在世界各地都是腹膜炎的重要病因,随着艾滋病的流行,在发达国家结核亦已回潮(表146-2)。腹膜结核病人常同时伴有肝硬化(第156章),因此可能造成误解,以为腹水来自肝硬化,而使结核性腹膜炎的存在被疏漏。腹膜结核病人如未伴有门脉高压及肝硬化,则其血清-腹水白蛋白梯度是减低的,但肝硬化并有结核时,则高低不一。人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者的结核,特征是新近获得而非原有静止感染的活化;作为高危者,接触结核很易获致感染;由此发生临床而非静止性结核的概率很高;病情发展迅速,常有肺外受累,最终导致对一种以上常规抗结核化疗药物有耐药性的结核菌株的出现。

### 临床表现

腹水几皆有之,腹部肿胀及疼痛常见(表146-3)。很多病人都伴有系统性症候如发热、体重减轻、贫血等。对此必须充分提高警惕,因为腹内结核可能类似癌症。这方面的例子如腹腔结核伴有血清CA125增高的妇女被误诊为卵巢癌,实体脏器移植受体的腹内结核被误作移植后淋巴增生性病变等。

### 诊断

腹腔穿刺腹水检查,可见淋巴细胞增多,但涂片很少能发现抗酸杆菌(表146-4)。腹水培养的诊断意义较大,但须经4~6周始有结果。可以立等回报的分子诊断法,尚待阐明。发展中国家腹腔镜及其他诊断手段贫乏,腺苷脱氨酶(adenosine deaminase)不失为一敏感而特异的诊断试验,此酶是T淋巴细胞和巨噬细胞活化标志,结核性腹膜炎时,腹水中此酶浓度增高,如以30 U/L为临界值,敏感性和特异性分别为94%和92%。但腺苷脱氨酶在美国诊断结核性腹膜炎的价值尚非如此确切。腹水中乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase)水平>90 U/L,亦可提示腹膜结核,而无论是否伴有肝硬化及门脉高压。确诊腹膜结核的最佳途径是腹腔镜下腹膜直接取样活检。个别病人的结核性腹膜炎因纤维粘连而无腹水,即不应做腹腔镜检查。

**表146-2**

**可能发生腹内结核的危险因素**

| |
|---|
| HIV感染 |
| 免疫抑制治疗 |
| 高龄 |
| 静脉用药/酒精中毒/肝硬化 |
| 来自流行区的移民 |
| 贫穷 |
| 禁闭/长期护理 |
| 腹膜透析 |

HIV=人类免疫缺陷病毒。

**表146-3**

**腹膜结核的临床特征(%)***

| | |
|---|---|
| 腹水 | 80~100 |
| 腹部肿胀 | 65~100 |
| 腹痛 | 36~93 |
| 体重减轻 | 37~87 |
| 发热 | 56~100 |
| 腹泻 | 9~27 |
| 腹部压痛 | 65~87 |
| 贫血 | 46~68 |
| PPD试验阳性 | 55~100 |

*百分数指这些症候在腹膜结核病人中观察到的发生频率。这些数字是在研究HIV感染者中结核病之前完成的。

PPD=纯蛋白衍生物。

### 治疗

结核性腹膜炎的治疗即选用2~3种药物的规范

**表146-4**

**腹膜结核的诊断试验**

| 诊断试验 | 说明 |
|---|---|
| 腹水穿刺 | |
| +涂片 | 阳性率<3% |
| +培养 | 阳性率<20%~80% |
| +腹水ADA测定 | ≥30.0 U/L。 |
| | 腹水蛋白含量低(即肝硬化)时可致假阴性 |
| | 美国病人未证实 |
| +LDH≥90 U/L | |
| 腹腔镜+活检 | 最佳检查 |
| | 阳性率可达100% |
| 腹膜针刺活检 | 大多已为腹腔镜取代 |
| 诊断性剖腹探查 | 不能作腹腔镜检查时应作此考虑 |

ADA=腺苷脱氨酶;LDH=乳酸脱氢酶。

表 146-5

**肠系膜和网膜病变**

| |
|---|
| **肠系膜** |
| **原发性炎症性病变** |
| 肠系膜脂肪营养不良 |
| 肠系膜脂膜炎 |
| 退缩性肠系膜炎 |
| **肠系膜囊肿** |
| 胚胎性 |
| 外伤性或获得性 |
| 肿瘤性 |
| 感染性 |
| **肠系膜肿瘤** |
| 良性：脂肪瘤，血管瘤，平滑肌瘤，神经节瘤，纤维瘤（Gardner 综合征） |
| 恶性：各种肉瘤，转移瘤 |
| **肠系膜血管供血不足** |
| 急性 |
| 慢性 |
| **网膜** |
| **肿瘤** |
| 良性：纤维瘤，脂肪瘤，血管瘤，神经瘤，淋巴瘤，平滑肌瘤，间皮瘤[①] |
| 恶性：原发性转移瘤——特别是卵巢、胃、结肠 |
| **囊肿** |
| **血管供血障碍** |
| 扭转 |
| 梗死 |
| **炎症**：一般继发于腹膜炎 |

①原表如此，但间皮瘤是腹膜的恶性瘤，常与石棉接触有关。——译者。

抗结核疗法，一般疗程 9 个月（第 341 章）。分离到的结核菌，皆应做药敏试验。HIV 感染者如同时感染的结核菌株对一线化疗药物仍属敏感，则在规范抗结核治疗下，一般收效甚佳，但如感染的是耐药菌株，则死亡率甚高。

## 连续流动式腹膜透析时的腹膜炎

接受连续流动式腹膜透析（不卧床持续性腹膜透析）（continuous ambulatory peritoneal dialysis）的病人，常由冲洗液遭致感染，一般皆无系统性病变，而以轻度腹痛和低烧出现（第 118 章）。流出液混浊，细胞学检查白细胞增多。绝大多数病原菌都是革兰阳性细菌特别是表皮葡萄球菌，其次是金黄色葡萄球菌和链球菌。一旦发现流出液发混，不待培养回报，即应开始治疗。可经腹壁导管向腹腔输注广谱抗生素；导管不撤，透析仍可进行。少数门诊即时治疗未能收效的病人，应撤管并由静脉注射抗生素。

## 其他类型的腹膜炎

家族性地中海热（familial Mediterranean fever）（第 181 章）时，腹膜炎是最常见的复发性病症，有症状病人中，90% 以上有之，表现为发作性腹痛和发热。秋水仙碱（colchicine）可使发作的次数减少，病情减轻。系统性血管炎性综合征如系统性红斑狼疮偶亦累及腹膜，而以原因不明性腹水出现。

## 肠系膜和网膜疾病

肠系膜脂膜炎（mesenteric panniculitis）和退缩性肠系膜炎（retractile mesenteritis）（表 146-5）可能是同一罕见特发性病变的不同表现。前者为肠系膜的弥漫性脂肪浸润，以后又代之以脂肪坏死、纤维化和钙化。退缩性肠系膜炎（retractile mesenteritis）则是此症的纤维化性终点。有这些情况的患者，可有间歇性腹痛、腹胀和腹部肿块。但很多病人皆无症状，CT 扫描时偶可意外发现提示肠系膜脂肪沉积或纤维化的改变。一般是在剖腹手术时作出诊断。但除非纤维化已引起肠梗阻，不应手术切除。

囊肿和肿瘤，包括构成 Gardner 综合征的肠系膜硬纤维瘤（desmoid mesenteric fibromas）皆甚罕见。网膜的罕见病包括肿块性损害、急性血管供血障碍（由于扭转或梗死）以及炎症性病变等。

## 推荐阅读

Burgess LJ, Swanepoel CG, Taljaard JJ. The use of adenosine deaminase tool for peritoneal tuberculosis. Tuber

culosis,2001,81:243-248.
腹水腺苷脱氨酶水平>30 U/L,诊断结核性腹膜炎的敏感性和特异性均极高,故为诊断此症的得力工具。

Daskalogiannaki M,Voloudaki A,Prassopoulos P,et al. CT evaluation of mesenteric panniculitis: Prevalence and associated disease. AJR Am J Roentgenol,2000,174:427-431.
作者等以腹部CT扫描研究肠系膜脂膜炎的发生率及其相关病变,在7600份以上资料中,发现肠系膜膜脂炎49例,其中34例与恶性损害偕在,11例为良性病变,4例为特发性。

Salvaggio MR,Pappas PG: Current concepts in the management of fungal peritonitis. Curr Infect Dis Rep 2003;5:120-124.
真菌性腹膜炎罕见,本文是有关此症诊疗途径的评述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,闫蓉,曹邦清 校)

# 第 147 章
# 直肠和肛门疾病

Heidi Nelson

## 解剖

肛管(anal canal)是长 2～4 cm 的肌套(图 147-1),虽与直肠不同,但它的某些部件如内衬黏膜,实际上是与直肠黏膜连续和协同工作的,调控大便的排出。内括约肌(internal sphincter)是非随意肌,神经配置来自自主神经系统,内括约肌必须弛缓,直肠才能排空。外括约肌(external sphincter)是随意肌(横纹肌),神经配置为阴部内神经,能以短期收缩推迟直肠排空的发生。

肛管从直肠柱状上皮和对膨胀的感觉反应转变为肛周的鳞状上皮而对皮肤的温度与创伤性刺激作出反应。齿状线(dentate line)就是二者的转换点。因此溃疡性结肠炎、腺癌和内痔等,都发生在齿状线的头端,而鳞癌、化脓性汗腺炎(hidradenitis suppurativa)和外痔等则皆发生在齿状线尾端。

## 诊断检查

急性病变时,病史应注意病期长短、轻重和症状特点。慢性复发性病变应想到潜在炎症性肠病(第 142 章)或癌(第 200 章)的可能,并据此提出相应诊断试验。检查肛门患者可取左侧卧位或折刀状(jackknife)

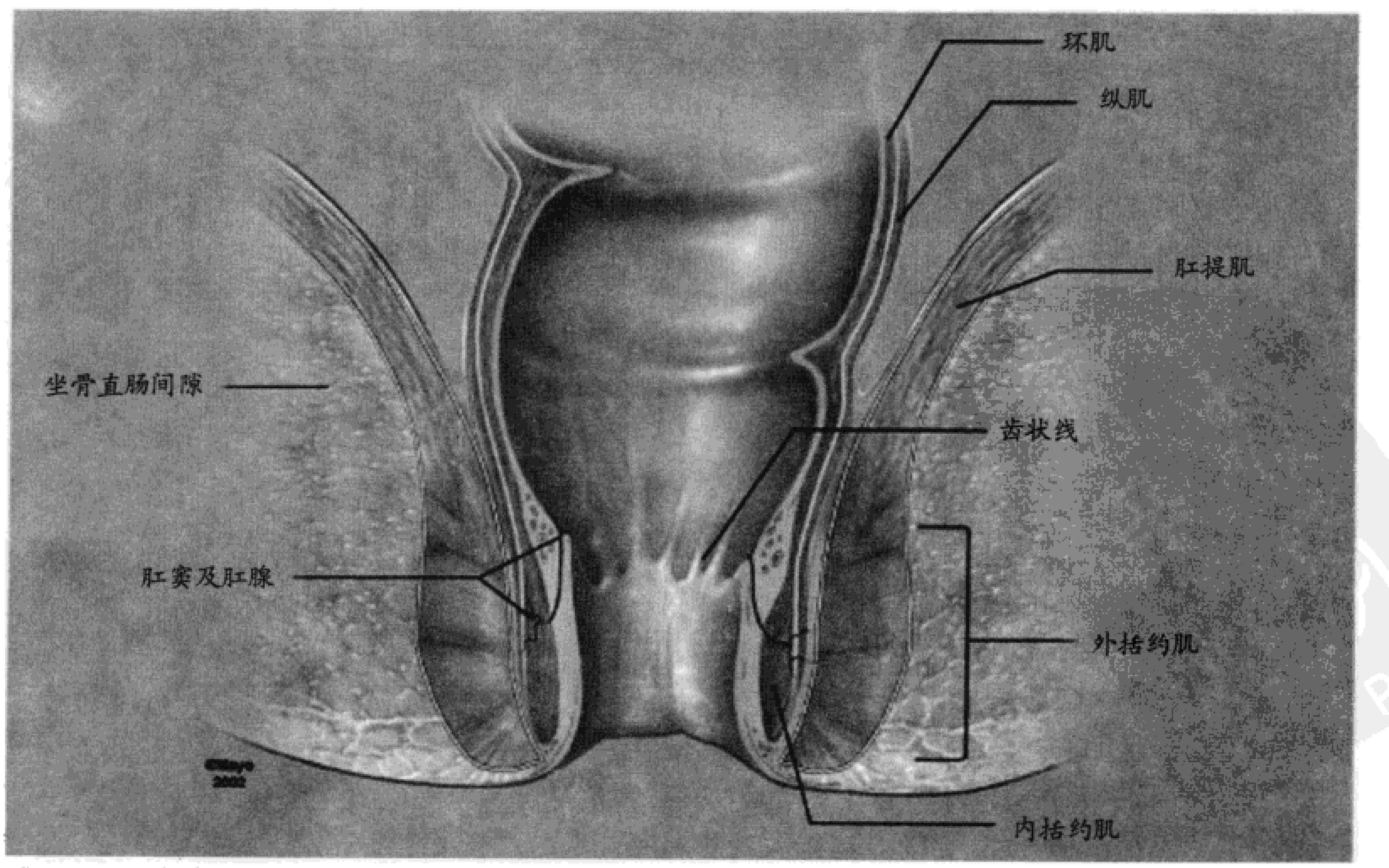



图 147-1 肛门直肠的解剖。(Mayo 基金会惠允引用。)

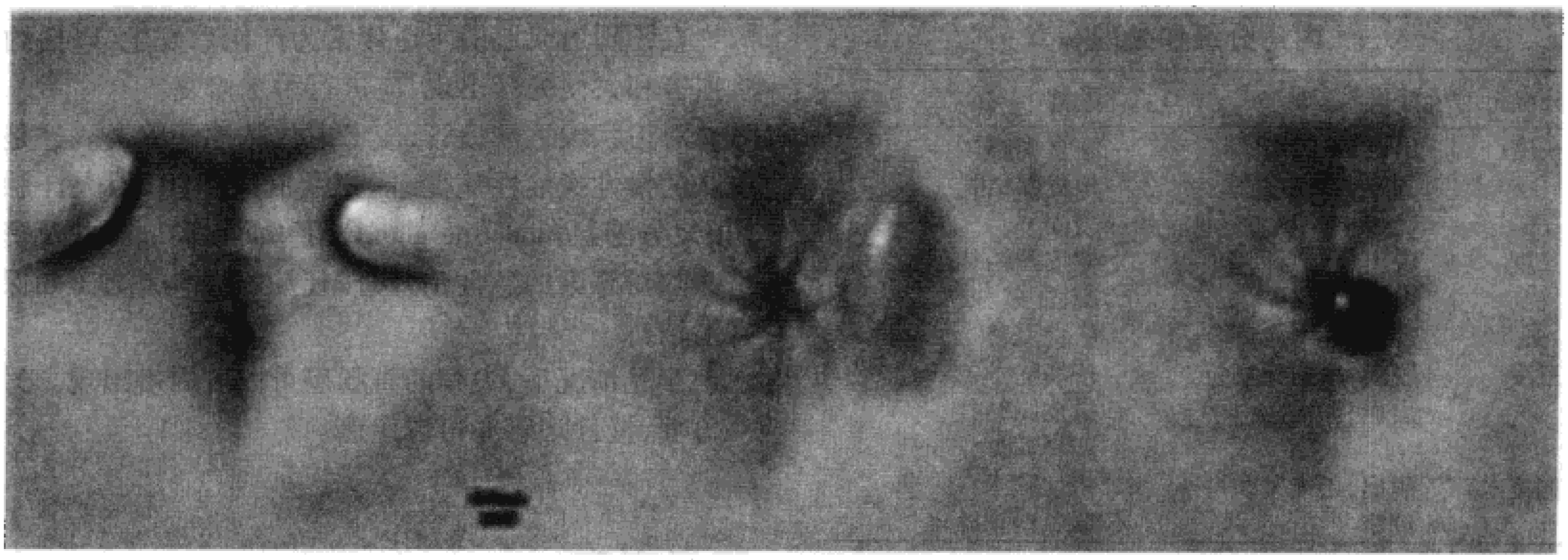


图 147-2 肛痛原因。(mayo 基金会惠允引用。)

俯卧。轻柔牵开臀部,视诊后继以肛管触诊,检查皮肤情况、括约肌力度、有无肿块及炎症等。硬质直肠镜或肛镜,最易观察肛管和直肠远端。可屈性乙状结肠镜及结肠镜,则最宜于近端肠腔的检查(大便出血及大便习惯改变时尤须全面检查)。

## 痔

正常肛管有肛垫(cushions),一般位于肛内左外、右前和右后位。肛垫是黏膜下增厚的分离区,内含血管、平滑肌、弹性及结缔组织。反复发生向下压力使肛垫逐渐加剧而成痔(hemorrhoid)。内痔起于齿状线上方,故很少引起疼痛,常以出血或脱垂出现。肛镜及用力时视诊,是对脱垂位置和程度的最好检查方法。处理须视症状轻重而定(表 147-1)。四度脱垂可能须紧急实施痔切除术(hemorrhoidectomy),以防组织坏死。

与此相反,外痔起于齿状线远端,一般以肿胀和卫生问题出现。内在血管血栓形成时可致肛门剧痛(图 147-2)。便软化剂、坐浴及切除可使症状缓解。

## 肛裂

肛裂(anal fissure)是引起肛门疼痛的最常见病因之一(图 147-2),通常都是紧靠肛环(肛外缘)(anal verge)内的线状溃疡,以后连合(posterior commissure)处最为常见。典型症状是大便时疼痛和出血,可甚剧烈,常急性发生,但也可能是隐匿而慢性发生的。

引发因素如便秘时用力大便,可能在肛内造成细小撕裂,由此所致局部肛痛,使下方内括约肌痉挛,由于张力过高而使血流减少,故黏膜缺血。

靠近肛缘处轻柔牵引,即可暴露并见到溃疡。急性溃疡发红,边缘粗糙,慢性溃疡则常发白而有内括约肌纤维显露。其外还可伴有前哨赘皮(sentinel tag),其内则是肥大的肛乳头。肛门括约肌休息时张力常亦极高,加之疼痛剧烈,故指诊和肛镜检查都难以进行。如肛裂为多发性,外观非同一般,或位于外侧,应考虑癌(第 200 章)、Crohn 病(第 142 章)及性传播疾病。

急、慢性肛裂的内科处理为坐浴(sitz baths)及麻醉剂局部应用。长期预防疗法为调整膳食及大便习惯,服用便增容剂(bulking agents)或暂时性便软化剂。一氧化氮供体可使内括约肌弛缓,如 0.2% 硝酸甘油每日 2 次,或硝酸异山梨酯(isosorbide-dinitrate) 2.5 mg 每日 3 次,局部应用 4 ~ 8 周。●经此处理,约 70% 病例可望愈合,无需其他处理。如仍未效,可以肉毒毒素(botulinum)注射,或做括约肌切开术(sphincterotomy)。●

## 肛门直肠脓肿

急性肛痛病人,都应想到肛门直肠脓肿(anorectal abscess),因为诊断迟延,可能发生坏死性感染,特别是免疫功能减低的宿主。大多数肛门直肠感染都起源于肛窦梗阻或腺体感染(图 147-1)。感染可以浅

**表 147-1**

**内痔分级和处理**

| 分级 | 症候 | 处理 |
|---|---|---|
| 一度 | 出血,不脱出 | 膳食调整*<br>橡皮圈结扎<br>凝固 |
| 二度 | 脱出及自行回归<br>出血,渗溢 | 橡皮圈结扎<br>凝固<br>膳食调整 |
| 三度 | 脱出,须指托复位<br>出血,渗溢 | 痔切除术<br>橡皮圈结扎<br>膳食调整 |
| 四度 | 脱出,不能复位<br>绞窄 | 痔切除术<br>紧急痔切除术 |

*膳食调整指多吃纤维、糠麸、欧车前(psyllium)及水。此举对痔皆能收效,结扎及手术后则能防止复发。

由 Nelson H, Dozois RR: Anus. In Townsend CM (ed). Sabiston Textbook of Surgery. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, p 979. 惠允引用。

表的肛周或坐骨直肠脓肿出现,二者一般都很易诊断,因为潮红都很明显,并有压痛和波动性肿块(图 147-2)。原甚健康亦无中毒症候的病人,这样的脓肿可在门诊切开引流。深部脓肿须先针刺定位,再切开引流。括约肌间、肌间、肛后和提肛上间隙脓肿诊断较难,通常皆须麻醉下引流。罕见情况下,肛肠脓肿可能来自腹内病变,如癌症、Crohn 病、憩室炎等。

## 肛门直肠瘘

因肛门直肠脓肿接受急性治疗的病人,约 30% 以后形成慢性纤维性管道,继续以前的化脓病程,瘘管从内窦通向外口,即自发或手术建立的引流管道。治疗为处理化脓或带粪质的引流症状,预防复发性感染(一旦瘘管闭塞及粪质聚集即可感染)。

肛门直肠瘘(亦称肛瘘〈fistula in ano〉)和外口一般都很易确定,但内口则可能很难窥悉。有时纤维性管道可由触诊获悉,或在门诊以探针查得,但有时瘘管只有在手术室才能确定。前瘘的外口紧靠肛门,内口一般都在通向肛门的放射状直线上。后瘘即马蹄形或长瘘,一般开口于后中线。

源出肛窦腺的单纯性肛瘘,治疗为瘘管切开术,放置泄液线(seton)或注射纤维蛋白胶(fibrin glue)。对复杂或顽固性肛瘘,或内口在齿线近端的肛瘘,必须考虑到 Crohn 病的可能,应注意检查胃肠病,并做相应治疗(第 142 章)。对 Crohn 肛门直肠瘘,治疗包括手术引流和挂线(泄液线)控制化脓,抗生素及抗肿瘤坏死因子药物,以及纤维蛋白胶注射等。

直肠阴道或肛门阴道瘘常为产伤后发生,以括约肌损害和大便失禁出现,应进行手术修复。

对齿状线远端瘘管,应考虑化脓性汗腺炎。这是皮肤的慢性炎症性病变,能累及肛周组织,因大汗腺(顶浆分泌腺,apocrine gland)阻塞而致局部脓肿及窦道。除对感染的急性治疗外,还应有预防措施(如保持清洁)。

罕见情况下,失察的直肠癌可以肛周瘘出现。另一方面,慢性瘘管亦可以生癌。

## 肛门瘙痒

肛门瘙痒(pruritus ani)即肛周瘙痒(perianal itching),可见于不同情况,从单纯卫生问题到系统性病变,都可能伴有此症。病史方面,应注意健康状况的改变,如新发系统性疾病,新用药物,膳食或大便习惯的改变等。表皮脱落(抓痕,excoriation)提示瘙痒剧烈。如疑为皮肤科疾病特别是 Bowen 或 Paget 病时,应进行活检。对新发瘙痒,内镜检查以排除直肠新生物(如分泌黏液的大型绒毛状息肉)可能甚为实用。

除非已发现特异病因,治疗只能限于对症处理。

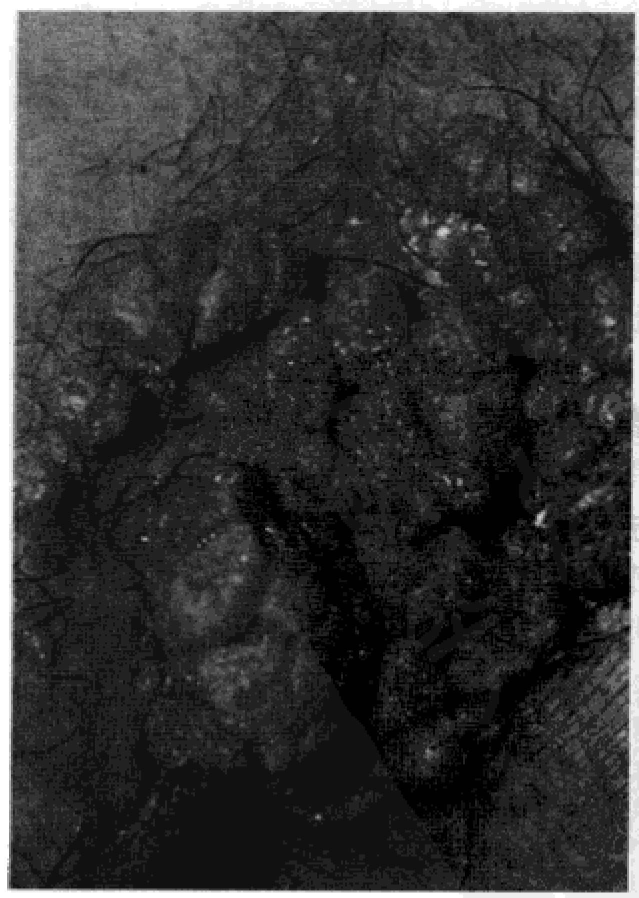


图 147-3 人乳头状瘤病毒感染所致肛周湿疣,一般都是通过性行为传播的,以同性恋男子最多。(由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003. 惠允引用。)

卫生情况不好,可因粪质残留而致瘙痒,但清洁过度也会使肛周皮肤失去天然保护性油脂。最佳清洁方式是用温水而不用肥皂,再轻柔拭干,最好是用热气吹干而不是用毛巾擦拭。还可加用淀粉或滑石粉,使肛周保持干燥。

改善每日大便功能,可能须调整膳食及用大便增容剂。如食品日记提示某些食物如柑橘、果汁、可乐(colas)、咖啡、茶、酒精饮料、坚果、爆玉米花、牛乳等与瘙痒有关,则减少或剔除这类食品,可使症状缓解。

## 性传播疾病

累及直肠和肛门的性传播疾病(sexually transmited disease),主要见于从事肛交的人。非病毒类性传疾病(第345章)能引起瘙痒、直肠血性或黏液脓性分泌物、疼痛、腹泻和发热。病原包括淋球菌(第346章)、志贺菌(第326章)、弯曲菌(第327章)、杜氏嗜

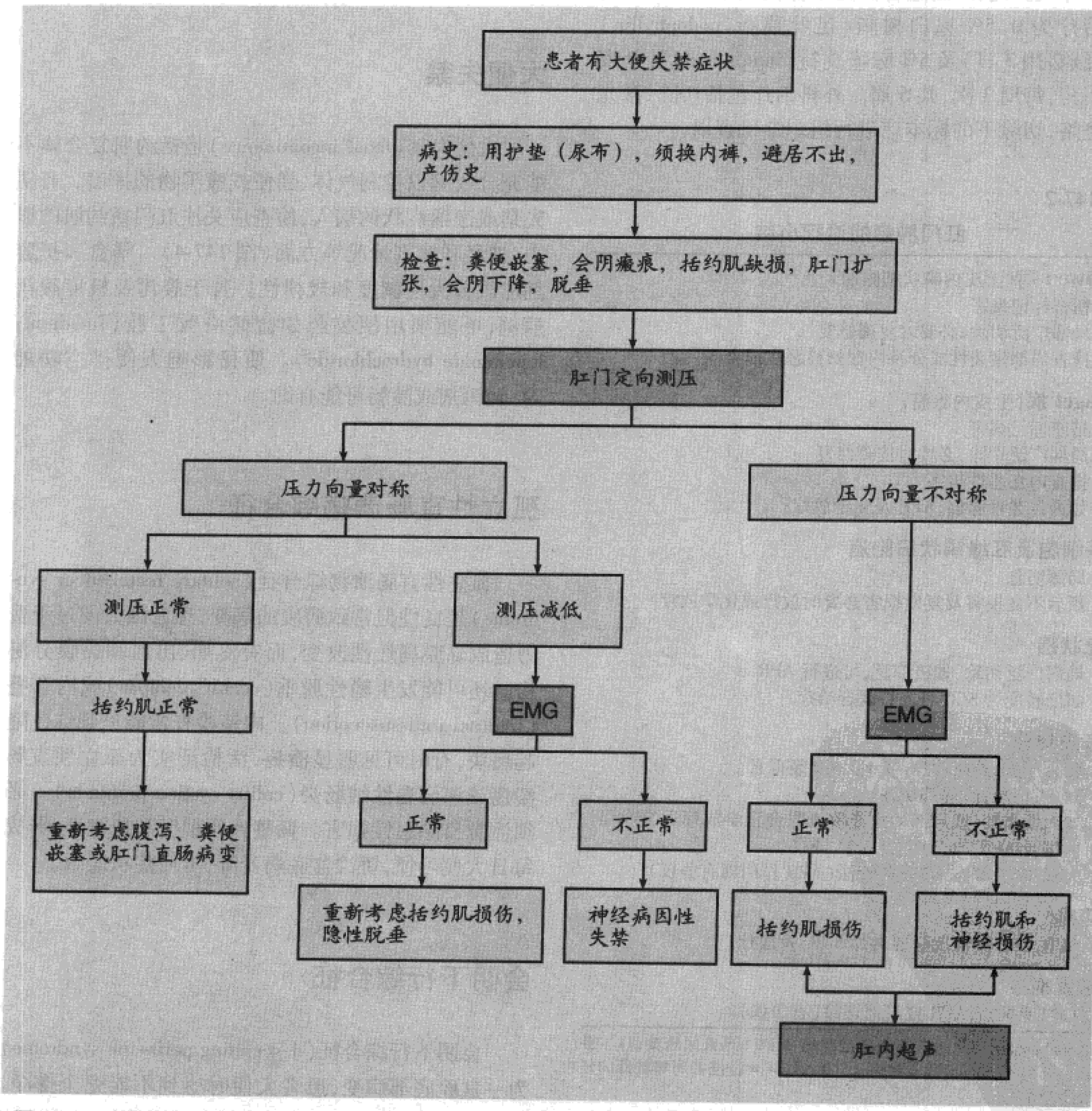



图 147-4 大便失禁的检查途径。EMG=肌电图。(由 Sagar PM, Pemberton JH. Anorectal and pelvic floor function: relevance to continence, incontinence, and constipation. Gastroenterol Clin North Am, 1996, 25: 163-182.)

血杆菌(第364章)等。内镜及大便或肛门直肠拭样培养,有助于诊断及针对病原的治疗。

病毒类性传疾病一般表现为疼痛、分泌物和出血,体检可见提示特异病原体的病征。如以疱疹或溃疡出现的单纯疱疹(herpes simplex)可由培养作出诊断,治疗可用阿昔洛韦(acyclovir)。人乳头状瘤病毒-6和-11,常与良性疣及尖锐湿疣(condyloma acuminata)有关。人乳头状瘤病毒-16,人乳头状瘤病毒-18则更常见于发育不良及恶性损害。湿疣可能很小而只见于体外,也可能广泛融合而见于体内(图147-3)。内科治疗为0.5%鬼臼树脂(足叶草脂,podophyllin)(连续自用3日)及5%咪喹莫特(imiquimod)乳剂夜间用药,每周3次,共6周。外科治疗包括切除、激光及烧烙,切除下的标本应进行组织学检查以

**表 147-2**

**肛门肿瘤的治疗小结**

**Bowen 病**(上皮内鳞状细胞癌)
- 精密标记损害
- 局部广泛切除,必要时皮瓣修复
- 排查局部侵袭性成分及内在妇科恶性损害

**Paget 病**(上皮内腺癌)
- 精密标记损害
- 局部广泛切除,必要时皮瓣修复
- 排查内在恶性损害
- 如为侵袭性腺癌,APR 及化学放疗

**基细胞及肛缘鳞状细胞癌**
- 局部切除
- 预后不良损害及复发损害必要时放疗或化学放疗

**疣状癌**
- 局部广泛切除,如极广泛,可进行 APR
- 如已转变为 SCC 可进行联合治疗

**表皮样癌**
- 联合疗法:外束放疗 + 5-FU + 丝裂霉素
- 如 T1 情况佳,局部切除
- 如大便失禁,或局部治疗失败或联合化学放疗后复发可进行 APR
- 大型 T3 及 T4 损害三联疗法(APR 作用尚有争议)

**腺癌**
- APR,按分期情况必要时加 5-FU 及放疗

**黑素瘤**
- 如可能根治,APR 或局部切除(有争议)

APR = 经腹会阴切除;SCC = 鳞状细胞癌;5-FU = 5-氟尿嘧啶;T1 = 肿瘤最大直径 <2.0 cm;T3 = 肿瘤 <5.0 cm;T4 = 已侵害周邻脏器的任何大小肿瘤。

仿 McMurrick PJ, Nelson H, Goldberg RM, Haddock MG. Cancer of the anal canal. In Torosian MH (ed): Integrated Cancer Management. New York: Marcel Dekker, 1999, p 200. 惠允引用。

排除恶性损害。传染性软疣(molluscum contagiosum)是无痛的圆形和带脐凹的损害。肛区人类免疫缺陷病毒(HIV)感染可以疼痛性肛门溃疡或下消化道症状如出血、直肠痛、腹泻等出现。

寄生虫类性传播疾病伴有系统症状如痉挛性腹痛、发热、血性腹泻等。常见病原体有溶组织阿米巴(*Entamoeba histolytica*,第399章),蓝氏贾第虫(*Giardia lamblia*,第398章),贝氏等孢子球虫(*Isospora belli*,第416章)等。

## 大便失禁

大便失禁(fecal incontinence)是括约肌复合体不能充分收缩以控制气体、粪便或腹泻物的排出。有便失禁或逸漏症状的病人,检查应关注肛门括约肌的压力、神经和解剖情况等方面(图147-4)。膳食和扩容剂能改善大便稠度和规律性。苦于腹泻及极度腹泻病例,可能须用便秘药如盐酸洛哌丁胺(Imodium; loperamide hydrochloride)。便秘影响大便排空功能时,轻泻剂或灌肠可能有助。

## 孤立性直肠溃疡综合征

孤立性直肠溃疡综合征(solitary rectal ulcer syndrome)是良性但常致病废的病变,患者因大便过于费力造成黏膜局灶性改变,而有疼痛、出血和黏膜分泌物。还可能发生隐性脱垂(occult prolapse)或内套叠(internal intussusception)。内镜检查常能见到红色隆起斑块,有时可见明显溃疡,活检证实为孤立性直肠溃疡或深层囊性结肠炎(colitis cystica profunda)。必须注意排除恶性损害。调整大便稠度和规律性,养成每日大便习惯,矫治盆底病变等,可使症状缓解。

## 会阴下行综合征

会阴下行综合征(descending perineum syndrome)为一盆腔底部病变,患者大便时感到不能完全排净。检查可见会阴脱出至坐骨结节水平以下。对症治疗与孤立性直肠溃疡相似。

## 直肠脱垂

直肠脱垂或套叠可能是隐性、部分的(只限黏膜),也可能是完全的(全层脱出至肛外)。妇女较为常见,还常见于大便费力和有慢性意识性病变的人。患者一般诉述用力时直肠膨出,检查时可以再现此情况,并以此确定脱出程度和范围,长度可达数厘米。

直肠全层脱出应手术矫治(会阴或经腹手术)。经会阴手术病人,术后恢复较快,但复发率也较高,故只宜用于年迈体衰或高危病人。经腹手术一般是进行切除和直肠固定(rectopexy),可在腹腔镜下完成,术后获得长期缓解的概率最高。

## 肛门肿瘤

肛门肿瘤罕见,在下消化道恶性损害中只占小部分,情况则很不相同(表147-2)。肛缘处肿瘤发生在肛周有毛区,肛环外或上,包括Bowen、Paget、基细胞和疣状癌等。有些鳞状细胞癌也发生在这里,治疗亦同皮肤肿瘤,但更近端的鳞状细胞癌侵袭性较强,治疗亦须更为彻底。

良性和恶性肿瘤间,常为一连续演化过程。如疣状癌(verrucous carcinomas)最好看作良性尖锐湿疣和恶性鳞状细胞癌之间的中间损害。同样,Bowen病虽说是上皮内肿瘤,但却很少成为恶性,很少发生转移。与此相反,Paget病常潜含恶性,预后不良。

肛管肿瘤如表皮样癌(鳞癌,基细胞样癌,泄殖腔癌,黏膜表皮样癌)、腺癌、黑素瘤等,一般侵袭性都较强,预后也较差。表皮样癌(epidermoid cancers)大多都以放射加化疗为其常规疗法,但顽固性、复发性或局部晚期损害亦应考虑手术(表147-2)。❸至于黑色素瘤(melanoma)及肛管腺癌(anal canal adenocarcinoma),由于预后极差,激进手术也未必比局部切除收效更好。

### A级论证文献

❶Werr AJ, Palamba HW, Bilgen EJ, Eggink WF. Isosorbide dinitrate in the treatment of anal fissure: A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Surg, 2001, 167: 382 – 385.
硝酸异山梨酯治疗肛裂的前瞻性随机双盲安慰剂对照试验。

❷Richard CS, Gregoire R, Plewes FA, et al. Internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissure: Results of a randomized, controlled trial by the Canadian Colorectal Surgical Trials Group. Dis Colon Rectum, 2000, 43: 1048 – 1057.
内括约肌切开术治疗慢性肛裂,比局部应用硝酸甘油为好(随机对照试验结果)。

❸Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase Ⅱ randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oucol, 1997, 15: 2040 – 2049.
化疗与放疗并用治疗局部晚期肛癌,比单独放疗更好(Ⅱ期随机试验结果)。

### 推荐阅读

AGA (American Gastroenterological Association). AGA technical review of the diagnosis and care of patients with anal fissure. Gastroenterology, 2003, 124: 235 – 245.
美国胃肠病学会有关肛裂诊断及内、外科治疗的简明评述。

Chawla AK, Willett CG. Squamous cell carcinoma of the anal canal and anal margin. Hematol Oncol Clin North Am, 2001, 15: 321 – 344.
有关肛门组织解剖以及肛管和肛缘肿瘤的流行病学、病理和临床处理的综述。

Rudolph WR, Galandiuk S. A practical guide to the diagnosis and management of fecal incontinence. Mayo Clin Proc, 2002, 77: 271 – 275.
大便失禁的当前诊断和处理途径,着重讨论手术选项。

(王贵才 译;曹邦清,闫蓉 校)

# 卷 XIII

# 肝脏、胆囊和胆管疾病

# 第148章

# 肝病患者的诊疗途径

Don. W. Powell

近10年来,肝病诊疗领域发展至为迅速,主要是由于肝移植的成功(1年生存率已达90%,5年生存率75%;第157章),病毒性肝炎有效治疗药物的开发(第151章~第152章),以及肝病诊断和梗阻性黄疸治疗技术安全性的提高(第158章)。

丙型肝炎当前流行的影响,则尚处在初级阶段,由于输血污染(血清学鉴定应用前)和静脉吸毒,受染者已达400万人以上,其中相当一部分将发生肝硬化和肝细胞癌(第200章)。由于简易有效疗法的推出,基层保健医生可能起到越来越重要的作用。

肝的主要功能是合成和代谢蛋白、糖类与脂肪,以及对正常代谢废物(如尿素)和摄入药物及化学物质的解毒。除丙种球蛋白是由B淋巴细胞合成,有些天然抗凝物如von Willebrand因子是由内皮产生的外,大多数血浆蛋白都是肝脏合成的。白蛋白(albumin)生成速率是15 g/d,由于半衰期长(约20日),因此即使由于营养缺乏或肝病时产生的细胞因子的影响,合成停止,血浆白蛋白水平仍能保持很长时间。13种凝血因子中,11种是肝合成的,包括纤维蛋白原(Ⅰ),凝血酶原(Ⅱ),以及因子Ⅴ,Ⅶ,Ⅸ,Ⅹ,Ⅻ,ⅩⅢ等(第178章)。因子Ⅱ,Ⅶ,Ⅸ,Ⅹ和抗凝蛋白S,C的合成一样,都是维生素K依赖性的。维生素K是脂溶性维生素,肠腔内须有充分胆汁和微胶粒形成(micelle formation),才能在肠中吸收。因此长期嗜酒者、梗阻性黄疸(微胶粒形成不良)和严重肝实质病(抑制对维生素K的利用)等情况时,都可使凝血酶原时间(prothrombin time)延长。根据一次性注射维生素K对凝血酶原时间的影响,即能区分严重肝病还是维生素K摄入或吸收不足(第149章,第178章)。凝血酶原时间虽不是提示肝病的敏感指标,但有重要预后意义,提示急性肝病的轻重,并对肝功能有重要提示作用,反映慢性肝病患者手术或诊断性操作后,发生出血的概率。$\alpha_1$-抗胰蛋白酶($\alpha_1$-antitrypsin)合成在防止肝脏和远处组织如肺的损伤上,可能有重要作用(第85章)。血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin)缺乏可使铜代谢失常,如Wilson病时(第224章)。

肝在葡萄糖稳定性上作用至为重要(第242章~第243章)。肝是葡萄糖异生(gluconeogenesis)的主要部位,即由红细胞衍生性丙酮酸和乳酸以及氨基酸前体生成葡萄糖。葡萄糖又可由肝转化为氨基酸、脂肪酸或糖原(葡萄糖的主要贮存形式);果糖和半乳糖亦可如此,但数量较少。葡萄糖依赖性器官如红细胞、视网膜、肾髓质和脑等的代谢燃料,主要即以肝糖原形式贮存。肝内葡萄糖生成,就是通过糖原分解和葡萄糖异生来与脑及其他外周器官的葡萄糖消耗速度保持平衡的。像胰高血糖素和胰岛素一样,交感神经也在保持血中葡萄糖水平上起重要作用。肝硬化(第156章)时这种调控作用即可失常,约60%肝硬化病人葡萄糖耐受不良,20%有明显糖尿病。处在另一极端的暴发性肝衰竭(第157章)及遗传性糖原贮存病(第213章),则可因糖原异生或糖酵解障碍而发生严重低血糖。

脂肪酸代谢是肝的中心功能。葡萄糖过多时可以转化为脂肪酸,贮存于肝,通过线粒体β氧化或过氧化物酶体氧化提供能量。另一方面,脂肪酸也能与肝合成的载脂蛋白(apoproteins)结合,以脂蛋白(lipoproteins)形式,由血流转运到远处器官代谢或以脂肪组织形式贮存。儿童时期很多肝病如遗传或获得性Reye综合征时的微泡脂肪聚集,就是β-氧化失常引起的。线粒体β氧化脂肪酸失常在成人期即表现为孕妇的急性脂肪肝或妊娠期间高血压或溶血、肝酶增高和血小板减低(HELLP)综合征。大泡性脂肪聚

集即脂肪变性(steatosis),是丙型病毒性肝炎的重要特征,也是酒精性肝病的最突出特征。在这个摄入丰富、进食过多而运动不足的时代,美国人中非酒精性肝脂肪坏死(nonalcoholic hepatic steatonecrosis,第155章)的发生正在增多,此综合征的特征是输入肝脏的脂肪酸增加和胰岛素抵抗(insulin resistance)。现在它比过去更为常见,统称**非酒精性脂肪肝病**(nonalcoholic fatty liver disease),涵盖范围自单纯性脂肪肝至脂肪性肝炎(steatohepatitis)以至纤维化和硬化等。现在越来越清楚地认识到:非酒精性脂肪肝病是号称**X综合征**(胰岛素抵抗,肥胖,血脂增高,高血压等;第242章)的一部分。由于肝脏在脂蛋白形成中的作用,因此慢性肝病时血中脂蛋白异常是不足为异的,最常见的即酒精性和病毒性肝病时的高甘油三酯血症。胆汁淤积性病变时胆固醇和脂类水平增高,故可形成黄瘤(xanthoma)。慢性严重肝病时血清胆固醇酯减低,致有细胞膜脂质改变,红细胞形态也不正常。

氨($NH_3$)如未被肝用来合成尿素,即对中枢神经系统有毒性(第157章)。尿素循环酶遗传性缺陷(第219章)或获得性Reye综合征时$NH_3$水平增高,能引起血氨增高性脑病(hyperamonemic encephalopathy),并以此导致持久性神经系统功能失常。$NH_3$与脑病的这种关系,使得$NH_3$被怀疑为成人肝病时肝性脑病的病因(第157章),尽管肝性脑病时血$NH_3$水平并非都是增高的,而对肝硬化病人应用$NH_3$,也未必会发生急性肝性脑病。据此就有这样的理论推出,即肝性脑病其实是其他物质引起的,如异常神经递质(谷氨酸,γ-氨基丁酸,内源性苯二氮草,内源性阿片样物,单胺类〈5-HT〉),或血中氨基酸平衡失调等,而不是由于蛋白类物质或氨在肠内的吸收。但是无论确切病因如何,凡能减少肠内$NH_3$吸收或产生的措施(灌肠或导泻,低蛋白膳食,抗生素,应用乳果糖以构成酸性环境等),治疗肝性脑病似皆能收效(第157章)。

肝脏对药物的解毒和排出是多步骤过程(第27章)。Ⅰ期反应是3种P-450酶(CYP1,2,3)中的一种进行氧化,这些酸又有多族(A,V,C等)和多种(1,2,3等)之分。Ⅰ期反应可能使药物毒性更甚,故尚须再由Ⅱ期反应进行解毒,即与谷胱甘肽、葡萄糖醛酸、硫酸、甘氨酸或水结合。Ⅱ期反应可使该物水溶性增加,从而更易进入血液或胆汁。如P-450代谢物不能立即被Ⅱ期反应解毒,即可造成肝损伤。P-450的遗传突变使得有些人遗传到"药物代谢性能不佳"的体质,而有些人则为"药物代谢性能增强"者。不仅如此,有些药物对P-450酶为抑制剂,有些则对该酶起诱导作用,因此可能引起严重的药物相互作用,而使两种相互作用药物之一的药血药水平增高或减低。肝病还能由于Ⅰ期和Ⅱ期反应的改变,影响性激素代谢,而使男子发生女性化改变(男子乳房女性化),女子月经异常及不育,男女两性都可发生骨质疏松。

肝脏作为内脏血流滤器的解剖地位,使其成为药物代谢动力学(pharmacodynamics)中的关键环节,又是结肠吸收的代谢毒素的重要解毒处。肝血流受阻时,肠系膜血液在肝周分流引起脑病,并可因食管和胃静脉曲张而发生出血。

## 病史

如有典型症候,肝病识别应无困难,如有明显黄疸,或有慢性肝病的典型表征如脱水、蜘蛛痣、肝掌(liver palm)、扑翼样震颤(asterixis)等。但肝病亦可以种种隐匿征象出现,而使内科医师经受严重考验。如慢性肝病可能仅以易感疲困和周身不适出现,甚至这些症状都很轻微,以致病人未能觉察疾病的存在,直至发生腹水、意识状态改变甚至陷于昏迷。虽然**黄疸**可能是某些肝病患者的最早征象,但病人或其家属常发现为**巩膜黄染**(结膜发黄)甚至是牙龈和舌的类似改变。**瘙痒**可能是梗阻性黄疸(**胆汁淤积**)病程中最先出现的症状,因为在胆红素大量聚集前,可先有胆盐的滞留。随着黄疸的加剧,粪色变淡而尿色则加深变黑,这是由于胆色素排泄已由胃肠道转入肾脏。

腹部症状可能甚微或无。肝脏虽因发炎或被动充血而增大,但症状可能只有右上腹部的轻微压痛。由于腹水而发生的腹胀,可能只有腹围改变才会被人察觉,还可由于周期性饮酒而呈间歇性。随着腹水的增加,末梢亦可发生浮肿。

肝病又可以其他系统的有关症状出现,如肝性脑病(hepatic encephalopathy)早期可能表现为睡眠形式或轻微人格改变,此后很久才有精神错乱、好斗、迟钝、共济失调等出现(第156章,第157章)。丙型肝

炎可因冷球蛋白血症(cryoglobulinemia)而以肾小球肾炎或出血性皮肤损害出现(第152章)。血色病(hemochromatosis)病人有时以关节病、糖尿病或心脏病出现,而无明显肝脏受累迹象(第225章)。Wilson病(第154章,第224章)可能表现为溶血性贫血和精神障碍。食管静脉出血可能是肝硬化最先出现的症状。胆总管梗阻所致外科黄疸,可能以非典型腹痛甚至静寂黄疸出现。而胰腺癌所致梗阻性黄疸则可以精神抑郁出现(第158章,第201章)。特定情况下,如妊娠或糖尿病时,肝脏异常可能无关宏旨,也可能是危险的肝细胞脂类聚集(第155章)。无症状者转氨酶轻度增加可能是丙型肝炎的唯一表现,而正在发生的炎症则在悄无声息地破坏肝脏。寂静无闻的肝硬化,可能是门脉高压的充血性脾肿大引起无症状性血小板减少而被发现。因此明智的内科医生不仅要认识各种肝病的典型症候,还要深谙肝病的各种非典型表现。

美国发生肝病的两项主要流行病学背景是饮酒(第155章,第156章)和接触肝炎病毒(第151章,第152章)。因此病史方面必须注意追索隐匿的酒精中毒,甚至要询问到家族成员。接触黄疸及肝炎病人就是值得重视的情况。因吃贝类、出国旅游、早先输血和曾在卫生保健部门工作而可能接触肝炎的历史,几乎与一次性共用针头的历史同等重要。性放纵肯定是病毒性肝炎的涉险因素,特别是对男子同性恋者而言。肝病家族史则是提示Wilson病、血色病及$\alpha_1$抗胰蛋白酶缺乏等遗传病的线索。

## 查体

皮肤对肝病可能具有重要提示作用。蜘蛛痣(spider angioma)发生在上身和面部(彩页4图148-1)。除妊娠情况外,掌红斑(palmar erythema)可能提示慢性肝病(彩页4图148-2)。在胆红素水平增至3~4 mg/dL,皮肤出现黄疸前,巩膜、牙龈甚至鼓膜已可发现黄染。黄瘤(xanthomata)及黄斑瘤(睑黄瘤,xanthelasmas)虽以脂类紊乱时比梗阻性黄疸时更为常见,但也可能是长期胆汁淤积的表征。慢性肝病导致雌激素和睾酮代谢改变,可使男子乳腺发育、毛发脱失(胫部尤甚)以及睾丸大小或质地减低。慢性门脉高压时发生的侧支循环,可以脐部或上腹部水母头(caput medusa)出现。

腹部检查首先应关注腹水之有无,再注意肝脏大小和特征。腹水所致腹胀(图148-3),与躯体肥胖可能很难区分。胁腹部浊音,是确定腹水的最简便方法。先叩脐部,此处由于充气肠袢的存在而常呈鼓响,然后辐射性向下叩诊至侧腹,即可发现液体与充气肠袢的界面,为胁腹和下腹的浊音环,与脐的距离是相同的。移动性浊音和波动感则较难引出,需有更多腹水。阴囊和足部水肿见于晚期病例(图148-4)。小量腹水可能须以腹部超声或CT才能发现。

肝大最易由肝宽度的叩诊中发现,即在锁骨中线上叩诊,如超逾8~10 cm,即属肝大。至于肝向下延伸至肋缘下多少,意义较差,特别是对肺气肿和膈肌低平的病人。肝质地亦常能确定,像肝面平滑而边缘锐利,即与肝硬化时的结节性、转移癌时的石样硬度、肝炎或慢性阻性充血时的肝压痛以及严重三尖瓣关



**图148-3** 一位老年妇女的大量腹水。(Telfer Reynolds, MD惠赠。)

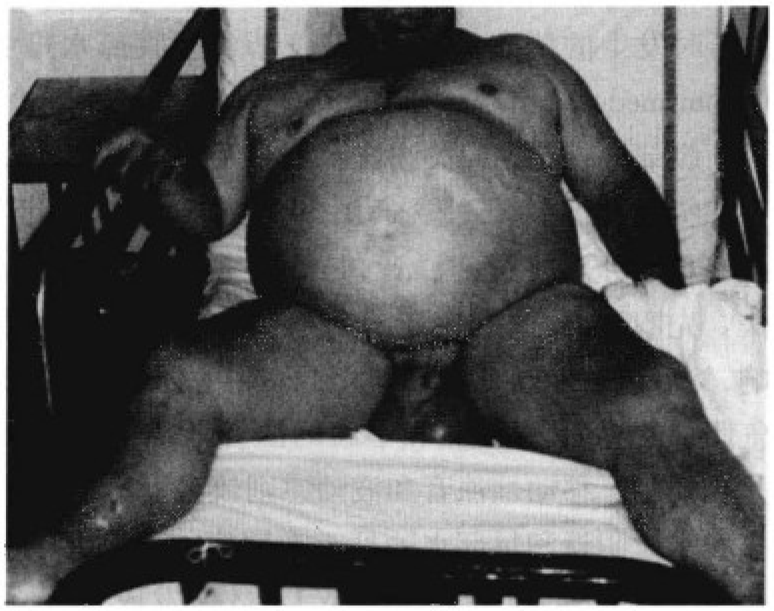


图 148-4 酒精性肝硬化和门脉高压病人，注意腮腺肿大，腹水所致腹部膨隆，阴囊及两足水肿。（Telfer Reynolds，MD 惠赠。）

闭不全时的肝脏搏动等，不难分辨。检查肝压痛，可请病人吸气，此时肝即被推向下，抵达检查者放在肝下的手，亦可以手轻击胸廓外侧肝右叶处。胆囊管或胆总管梗阻病人，有时可由肝缘下见到或触及胆囊（可有轻度触痛）。胰腺癌、胆总管梗阻所致黄疸时如能触及胆囊，即为 Courvoisier 征。疑有肝病者，应注意检查脾大。如有，一般即为门脉高压的有力凭证。

疑为肝病患者，体检时注意可能存在的肝性脑病，至为重要。脑病早期，表现可甚隐晦，如人格改变、轻度意识模糊、嗜睡等。此时可能须以规范的精神状态（mental status）检查和精微的运动测试（如画星、连点成线），才能发现早期精神障碍。以后则可出现扑翼样震颤。引发这种神经病征，应让患者对抗重力伸展其手，注意引起扑翼的释放现象。如病人不能做此动作，可请人抓住检查者的二指，并保持紧握状态，由此亦可能引发释放现象。晚期脑病以深度昏迷出现，常伴有去大脑强直（decerebrate rigidity），实则任何神经性表现包括偏侧化（lateralization）病征都是可能的（第 157 章）。

## 临床诊断途径

如黄疸明显而无慢性肝病表征，诊断上当务之急是以影像检查（超声及 CT）鉴别所谓外科黄疸和内科黄疸，前者是指须做手术或内镜干预甚至紧急肝移植的黄疸病人，后者则可由实验室检查及活检作出诊断，治疗则为药物或观望。肝功能试验失常或有肝硬化症候的病人，检查时须着重排除能由内科治疗的肝病，须知有些引起“外科”黄疸的疾病，亦可以此方式出现（第 149 章）。

肝病诊断今后可能还会发生改变。影像技术的进步，如胆管核磁共振成像的应用，可能会使内镜逆行胆胰管造影的肝胆管系常规影像检查成为历史，但是不会影响内镜在治疗上的应用。

## 推荐阅读

Alpini G，McGill JM，LaRusso NF. The pathobiology of biliary epithelia. Hepatology，2002，35：1256 – 1268.

胆管病像肝细胞病一样，同为急性和慢性肝病的重要原因。本文复习胆管上皮生物学特征和病变对其的影响。

Kane GC，Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. Mayo Clin Proc，2000，75：933 – 942.

胃肠道和肝中都有 P-450 药物代谢酶存在。小肠上皮细胞中的主要 P-450 酶是 *CYP 3A4*，喝一杯葡萄柚汁即可使该酶抑制 3 日之久。因此某些正常能被 P-450 代谢的药物此时即可吸收增多，而使血药水平明显增高。这对服用他汀类（statins）、沙奎那韦（saquinavir）、硝苯地平（nifedipine）、丁螺环酮（buspirone）和环孢素 A（cyclosporin A）的病人可能有重要意义。

Marchesini G，Brizi M，Bianchi G，et al. Nonalcoholic fatty liver disease：A feature of the metabolic syndrome. Diabetes，2001，50：1844 – 1850.

非酒精性脂肪肝病与 X 综合征的胰岛素抵抗的关系。

Stolz A. Liver physiology and metabolic function. In Feldman M，Friedman LS，Sleisenger MH（eds）. Gastrointestinal and Liver Disease：Pathophysiology/Diagnosis/Management，7th ed，Vol 2. Philadel-

phia: WB Saunders, 2002, pp 1202 – 1226.
有关肝的生理和代谢功能以及肝病时的影响的简要论述。

Watkins PB. Drug metabolism in the liver and intestines. In Yamada T, Alpers DH, Laine L, et al (eds). Textbook of Gastroenterology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003, pp 592 – 604.
有关药物代谢与肝、肠关系的精彩论述。

(**王贤才, 郭聚甫** 译; 曾汉英, 闫蓉, 王遇春 校)

# 第 149 章 如何对待黄疸和肝功能检查异常病人

Paul D. Berk

英语 jaundice(黄疸)来自法语 jaune(黄色),指血浆胆红素浓度增高致使皮肤、结膜和黏膜出现的橙黄色改变。胆红素浓度轻度增高,临床可能未被察觉,但如血浆胆红素浓度增至 3~4 mg/dL 时,黄疸即可显现,决定于病人正常色素情况、观察条件和胆红素增高成分。对血浆胆红素浓度增高的最合理解释是根据黄疸来源和性质作出的。

## 胆红素代谢

### 胆红素的产生

胆红素(bilirubin)是血红蛋白(hemoproteins)中血红部分的降解产物,血红素蛋白则是与氧的转运或代谢有关的一类蛋白(图 149-1)。正常成人每日每公斤体重约产生胆红素 4 mg。胆红素的 70% ~90% 是红细胞血红蛋白(hemoglobin)衍生来的,由网状内皮系统(reticuloendothelial system)封存和破坏,主要是在脾和骨髓。其余主要来自非血红蛋白的血红素蛋白代谢更新,如肌红蛋白(myoglobin),P-450 细胞色素,过氧化氢酶,过氧化物酶等,大多是在肝脏发生的,小部分则是无效造血(ineffective erythropoiesis)的反映,即新生成的红细胞在骨髓内的提前破坏。

血红素向胆红素的两步转变,是从微粒体酶**血红素氧化酶**(heme oxygenase)在 α 桥碳处打开血红素分子开始的,此过程产生等分子量一氧化碳和绿色四吡咯胆绿素(tetrapyrrole biliverdin)。这种无毒水溶性色素是鸟类、爬虫和两栖类血红素主要排出产物。但胆绿质不能越过胎盘。因此哺乳类动物是由另一种酶即**胆绿质还原酶**使之还原为胆红素,从而完成胎儿经胎盘向母体循环的清理。外周部位生成的非结合性胆红素,经血浆转运到肝。由于不溶于水性介质,须与蛋白紧密而可逆性结合,才能保持溶解状态。很多化合物包括磺胺药、呋噻咪、放射造影剂等,都能竞争性置换白蛋白结合部位上的胆红素,但除新生儿外,这种现象临床意义不大,新生儿则可因非结合性胆红素浓度增高而使核黄疸(kernicterus)的发生风险增高。

### 肝脏对胆红素的处理

把胆红素排出体外,是肝脏的一项主要功能(图 149-1),肝脏的特化微观解剖结构,有利于对循环中与蛋白紧密结合的化合物的提取。肝脏把胆红素从血液转移到胆汁,涉及 4 个不同的步骤:(1)对非结

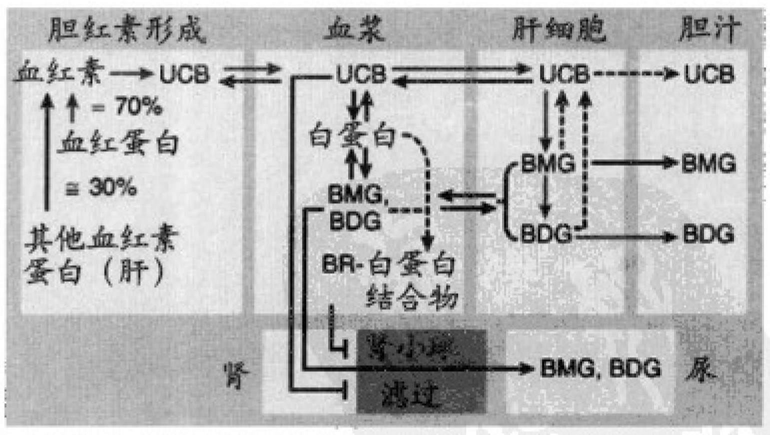



**图 149-1** 胆红素代谢概况。来自血红蛋白及其他血红素蛋白的血红素分离,产生非结合性胆红素,与白蛋白可逆性结合,在血浆中转运,在肝脏转化为胆红素单葡萄糖醛酸酯(BMG)及双葡萄糖醛酸酯(BDG),后者是排入胆汁的主要形式。正常情况下,BMG 与 BDG 一起,在血清胆红素中含量不到 5%。肝病时血浆中 BMG 与 BDG 聚集,出现在尿中。血浆中的胆红素葡萄糖醛酸酯也与白蛋白(可能还有其他血清蛋白)非酶反应,形成的蛋白结合物,不在尿中出现,血浆半衰期与白蛋白相似。

合性胆红素的摄取,主要是通过一种尚未充分揭示的易化转运机制(facilitated transport process),其次是通过扩散(diffusion)来实现;(2)细胞内结合,主要是与谷胱甘肽-5-转移酶族的各种胞液蛋白;(3)通过一种由 UGT1 基因复合体编码的特异性 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶同工型(即 UGT1A1),把非结合性胆红素转化为胆红素单/双葡萄糖醛酸酯(bilirubin mono-/diglucuronides);(4)由小管膜三磷酸腺苷(ATP)依赖性运载蛋白即多元耐药相关蛋白2(MRP2)或小管多元特异性有机阴离子运载蛋白(cMOAT)把胆红素单/双葡萄糖醛酸酯转移到胆汁。MRP2/cMOAT 是 MRP 基因族成员,该族的其他成员能把某些类型药物结合物和未饰变抗癌药泵出细胞。

把非结合性胆红素结合为胆红素单/双葡萄糖醛酸酯是关键一步,它使胆红素的溶解性大为提高,从而促使其排出体外,同时也使通过生物膜(包括血脑屏障壁)的扩散能力减低。新生儿结合胆红素的能力减低,即可发生非结合性高胆红素血症(unconjugated hyperbilirubinemia)(新生儿生理性黄疸)。严重时,可能对中枢神经系统造成不可逆性中毒。照射蓝光的光疗,把胆红素转化为水溶性光异构体,即可迅速排入胆汁,保护中枢神经系统,免于胆红素的毒性伤害。由于胆红素结合的遗传性缺陷所致 Gilbert 综合征和1型及2型 Crigler-Najjar 综合征,即以非结合性高胆红素血症为特征;与此相反,Dubin-Johnson 综合征系遗传性 MRP2/cMOAT 缺陷所致,则以结合性或混合性高胆红素血症为特征(见后文)。

## 血浆胆红素

正常成人血浆胆红素总浓度 <1 ~1.5 mg/dL,取决定于所用测定方法。现代分析技术证明:正常血浆主要为非结合性胆红素,结合性胆红素只有微量。临床实验室所作血浆胆红素定量反应,一般是以偶氮试剂如偶氮化对氨苯硫酸(diazotized sulfanilic acid)使胆红素分解为偶氮二吡咯(azodipyrroles),即可以分光光度法测定。结合性胆红素反应迅速("立即"或"直接"反应性胆红素)。非结合性胆红素则反应徐缓,因为偶氮试剂作用部位尚在内氢键保护中。因此准确测定血浆胆红素总量,须加入加速剂如乙醇或尿素,打开内氢键,使所有非结合性胆红素都能参加反应。从胆红素总量中减去直接反应胆总素,即为"间接"反应胆红素。虽然临床医生习惯上都把血浆胆红素中直接反应部分看作结合性胆红素,间接反应部分看作非结合性胆红素,但这种等同充其量只是粗略的近似值。正常血浆中产生立即(直接)偶氮反应的胆红素中,约10% ~20%是偶氮反应动力学的伪象,把直接和间接反应成分与结合及非结合性胆红素混为一谈,可能导致诊断失误,特别是对孤立性、遗传性高胆红素血症的诊断。

## 临床测定血浆胆红素浓度的分析

几乎在任何胆红素总浓度的情况下,只要直接反应成分在胆红素总量15%以下,一般都可看作非结合性的。直接反应成分 >15%时,只需检测胆红素尿的简单蘸条试验即能澄清。非结合性胆红素无论血浆浓度有多高,不会由尿排出,因为它与白蛋白结合过于紧密,不能由肾小球滤出,肾小管也不分泌此物。排出结合性胆红素的小管转运机制对损伤特别敏感。因此肝细胞病时也和胆汁淤积及机械性胆管梗阻时一样,肝细胞和胆道里的结合性胆红素都能反流入血,引起混合性(少数情况下是纯结合性)高胆红素血症。结合性胆红素正常与白蛋白疏松结合,很易由肾小球滤出,因此即使轻度结合性高胆红素血症,尿中也有胆红素排出。胆红素尿都是病理现象。长期结合性高胆红素血症时,有些结合性胆红素与白蛋白共价结合,形成"δ胆红素"成分。δ胆红素虽为直接偶氮反应,但不能由肾小球滤出,不在尿中出现,从血浆中消失很慢,与它结合的白蛋白半衰期为14 ~21日。δ胆红素可以解释:肝炎好转或胆道梗阻缓解后,何以有时结合性(直接)高胆红素血症消失甚慢。δ胆红素虽不测定,但如胆红素尿消失后,仍有直接反应胆红素,亦可推知它的存在。

## 胆汁中胆红素

正常胆汁中非结合性胆红素平均含量 <5%,胆红素单纯结合物7%,胆红素双结合物90%。胆红素负荷增加(溶血)及胆红素结合能力减低(如 Crigler-

Najjar Ⅰ型)时,单结合物成分增多。

## 胆红素的肝后处理

非结合性胆红素通常是不会到肠的,除非是新生儿期以及发生机制尚未尽悉的严重非结合性高胆红素血症(如 Crigler-Najjar Ⅰ型)时。在这些情况时,非结合性胆红素由肠回收,故使高胆红素血症更为加剧。结合性胆红素经胆小管分泌后,经胆管树到达十二指肠,沿胃肠道下行,不被胆囊及肠黏膜回收。虽然有些胆红素到达粪便,但大部分是由回肠和结肠中细菌转化为尿胆原(urobilinogen)及相关化合物,尿胆原在此被回收后,经门脉循环回到肝脏,即通过肠肝循环再次排入胆汁。未被肝脏提取的尿胆原,进入体循环,由肾清除。正常尿中尿胆原排出量 $<4$ mg/d。溶血时,进入肠内的胆红素负荷增加,故尿胆原形成和回收增多;肝病时,肝脏对胆红素的提取减少,血浆尿胆原水平增高,尿中尿胆原排出亦增多。重度胆汁淤积、胆管梗阻以及应用广谱抗生素致使胆红素经细菌作用转化为尿胆原减少或停止时,尿胆原形成和由尿排出都大为减少。

## 高胆红素血症和黄疸的鉴别诊断

高胆红素血症和黄疸(彩页 4 图 149-2)可能由于孤立性胆红素代谢障碍、肝病或胆道梗阻。黄疸是很多病因性肝胆疾患时最易看到的病征(表 149-1)。

## 胆红素代谢障碍

单纯高胆红素血症可能由于肝外因素,也可能是

**表 149-1**

**高胆红素血症和黄疸的鉴别诊断**

**孤立性胆红素代谢障碍**

- 非结合性高胆红素血症
  - 胆红素生成增多
    - 举例:溶血,无效造血,输血,血肿吸收
  - 肝细胞提取减少
    - 举例:药物(如利福平)
  - 结合减少
    - 举例:Gilbert Crigler-Najjar 综合征,新生儿生理性黄疸,哺乳性黄疸,HIV 蛋白酶抑制剂
- 结合性或混合性高胆红素血症
  - 胆小管转运减少:Dubin-Johnson 综合征
  - 机制不详:Rotor 综合征

**肝病**

- 急(慢)性肝细胞功能失常
  - 急(亚急)性肝细胞损伤
    - 举例:甲、乙、丙型病毒性肝炎,肝毒素(如乙醇,对乙酰氨基酚,蕈类〈条蕈〉中毒),药物(如异烟肼,α-甲基多巴),代谢病(如 Wilson 病,Reye 综合征),妊娠相关性(如孕妇急性脂肪肝,子痫前期),肝缺血(如低血压,手术后,肝动脉血栓形成)
  - 慢性肝细胞病
    - 举例:乙型及丙型肝炎,肝毒素(如乙醇,氯乙烯,维生素 A),自身免疫肝炎,代谢病(Wilson 病,血色病,$\alpha_1$-抗胰蛋白酶缺乏)
- 胆汁淤积突出的肝病
  - 家族性胆汁淤积
    - 单基因病
      - 举例:良性复发性肝内胆汁淤积;进行性家族性肝内胆汁淤积 1~3 型
    - 发生机制不详的家族性胆汁淤积病
      - 举例:Aagenaes 综合征,Navajo 神经性肝病,北美印第安人胆汁淤积病
  - 弥漫性浸润性病变
    - 举例:肉芽肿病(如分枝杆菌及真菌感染,结节病,淋巴瘤,药物,Wegener 肉芽肿病),淀粉样变性,浸润性恶性损害
  - 肝内胆小管及门脉管道发炎
    - 举例:原发性胆汁性肝硬化,肝同种移植排异,移植物抗宿主病,药物(如氯丙嗪,红霉素)
  - 其他情况:病毒或酒精性肝炎的罕见表现,妊娠性肝内胆汁淤积,避孕性黄疸,雌激素,促同化类固醇,手术后胆汁淤积,静脉营养,细菌感染,药物

**胆管梗阻**

- 胆总管结石
  - 举例:胆固醇胆石,色素胆石
- 胆管病
  - 炎症/感染
    - 举例:原发性硬化性胆管炎,AIDS 胆管病,肝动脉化疗,手术后狭窄
  - 肿瘤(如胆管癌)
- 胆管树外源性压迫
  - 肿瘤
    - 举例:胰腺癌,淋巴结转移,肝癌
  - 胰腺炎,可能有假性囊肿形成
  - 血管增大(如动脉瘤,门静脉海绵状变性)

AIDS = 获得性免疫缺陷综合征;HIV = 人类免疫缺陷病毒。

肝脏处理胆红素功能特定方面的遗传或获得性缺陷。

## 非结合性高胆红素血症

血浆非结合性胆红素浓度[UCB])是由胆红素生成速率(BRP)与肝脏胆红素清除率($C_{BR}$)的平衡决定的,即

$$[UCB] \approx BRP/C_{BR} \quad (1)$$

$C_{BR}$与肾功能检查时的肌酐清除率相当,测定的是从血浆提取胆红素的速率,这是真正的肝功能定量试验。而BRP和$C_{BR}$都不易定量,但由研究性测定已对其病理生理特征有了一些实用性了解。公式(1)表明[UCB]随BRP的增加而线性增长,与$C_{BR}$的减低则为双曲线关系,从而为非结合性高胆红素血症按发生机制的分类体系提供了现实基础。

### 胆红素生成增多

胆红素生成增多引起的非结合性高胆红素血症,可能由于溶血,输入红细胞破坏加速,血肿吸收,或无效造血(如铅中毒,与叶酸或维生素$B_{12}$缺乏有关的巨幼红细胞性贫血,铁粒幼红细胞性贫血,先天性红细胞生成性卟啉病,骨髓增生或发育不良性病变)等原因。此时其他肝检查项目一般都是正常的,血浆胆红素水平增高有限,很少>4 mg/dL,如更高,表明同时还伴有肝功能失常。但大量输血及外伤性大血肿吸收时,胆红素负荷增加可能暂时引起明显黄疸。发生溶血的原因很多(第169章,第171章)。除特异性血液病外,轻度溶血可见于很多获得性疾病时。伴有一定程度肝功能失常的系统性疾病时,除非结合性胆红素浓度增高外,还可带有结合性高胆红素血症成分。长期溶血能引起胆红素性胆石,并可由此引起胆囊炎、梗阻及胆石对胆道的其他影响(第158章)。

### 肝脏对胆红素的清除减少

**胆红素提取减少**

有些药物如利福平,黄三叉蕨酸(flavaspidic acid),新生霉素(novobiocin)及各种胆囊造影剂能竞争性抑制肝细胞对胆红素的提取。停药后由其引起的非结合性高胆红素血症亦可消失。肝脏对胆红素提取的减少,据信也是Gilbert综合征时非结合性高胆红素血症的发生原因,当然发生此征的主要分子基础是胆红素结合的减少。

**胆红素结合障碍**

胆红素清除减少的最常见原因是胆红素结合活力的减低。胆红素与葡萄糖醛酸结合,由特异性UDP-葡萄糖醛酸基转移酶催化,此酶称为UGT1A1,由*UGT1*基因复合体编码。*UGT1A1*基因由胆红素特异性外显子1变型的可变剪接(alternative splicing)组装,即外显子$A_1$。还有4个共同外显子(外显子2~5)是为所有*UGT1*编码蛋白的共同羧端编码。它的启动子区正常有一A(TA)$_6$TAA TATA框样结构。

**遗传性胆红素结合障碍**

遗传性高胆红素血症(表149-2)中的5种综合征是由于孤立性生化异常而使血中胆红素水平增高的,而无肝细胞坏死及胆汁淤积征象。除Rotor综合征外,分子缺陷都已澄清。

**1,Ⅱ型Crigler-Najjar综合征和Gilbert综合征**都是*UGT1A1*突变引起的遗传型非结合性高胆红素血症。Crigler-Najjar Ⅰ型几无酶功能活力存在,Ⅱ型酶活力约为正常10%,Gilbert综合征时酶活力约为正常的10%~33%,胆红素浓度分别为18~45 mg/dL,6~25 mg/dL,1.5~4 mg/dL(表149-2)。由于UGT1A1总酶活力必须减至正常50%以下,才会发生非结合性高胆红素血症,因此该酶突变的表型表达必须是纯合子或双重杂合子。所以与早年的研究报道相反,所有这类病变都是常染色体隐性性状。1,Ⅱ型Crigler-Najjar综合征病人都是编码区内结构突变的纯合子或双重杂合子。西方国家的Gilbert综合征病人一般都是A(TA)$_7$TAA启动子突变的纯合子。在日本的一些Gilbert综合征病人中,已有引起UGAT1A1酶活力轻度减低的结构突变报道。

Ⅰ型Crigler-Najjar综合征的特征是新生儿期突显的非结合性高胆红素血症,持续终生,苯巴比妥无效。由于*UGT1*复合体共同外显子(2~5)之一突变,大部分病人(1A型)除胆红素外,还有一系列底物表现出葡萄糖醛酸结合缺陷。为数较少的病人(1B型)为胆红素特异性外显子A1突变,故缺陷只限胆红素结合。已发现30种以上结构不同的*UGT1A1*突变,都能引起Crigler-Najjar Ⅰ型改变,它们的共同特征就是编码蛋白皆无酶活力,至多是痕量。光疗(phototherapy)问世前,Ⅰ型Crigler-Najjar综合征病人大多在婴儿或儿童早期死于胆红素脑病(核黄疸)。对神经系统完好的病人,最佳疗法是:(1)每日

**表 149-2**

**遗传性胆红素代谢障碍的主要特征**

| 特征 | Crigler-Najjar 综合征 I 型 | Crigler-Najjar 综合征 II 型 | Gilbert 综合征 | Dubin-Johnson 综合征 | Rotor 综合征 |
|---|---|---|---|---|---|
| 发生率 | 极少 | 不常见 | 可达群体 12% | 不常见 | 罕见 |
| 血清总胆红素（mg/dL） | 18～45（常>20，非结合性） | 6～25（常≤20），非结合性 | 如无禁食或溶血一般≤4，大多非结合性 | 一般 2～5，其次≤25，约 60% 为直接反应性 | 常为 3～7，个别≤20，约 60% 直接反应性 |
| 胆红素代谢缺陷 | 胆红素 UDPGT 活力剧降：缺失或痕量 | 胆红素 UDPGT≤正常 10% | 胆红素 UDGPT 活力一般减至正常 10%～33%；有些病例胆红素提取减低；约 50% 病例轻度溶血 | 由于 MRP2/cMOAT 突变胆小管分泌胆红素障碍 | 肝分泌或储存结合胆红素障碍的分子机制未详 |
| 常规肝检查 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| 血清胆酸 | 正常 | 正常 | 正常 | 一般正常 | 正常 |
| 血浆磺溴肽清除（剂量 5 mg/kg，测定 45 分钟时潴留%）* | 正常 | 正常 | 一般正常（<5%）；有些病例轻度潴留（<15%） | 初期血浆浓度下降徐缓（45 分钟时潴留≤20%），90～120 分钟时再次上升 | 初期血浆浓度下降徐缓（45 分钟时潴留量=30%～45%），无再次上升 |
| 口服胆囊造影 | 正常 | 正常 | 正常 | 胆囊模糊或不显影 | 一般正常 |
| 药物反应/特异表现 | 苯巴比妥无反应 | 苯巴比妥可使胆红素减少≤75% | 苯巴比妥常使胆红素减至正常 | 雌激素使胆红素浓度增高；尿中粪卟啉异构型有诊断意义（I 型增至总量的≥80%） | 典型尿中粪卟啉排出型（～65%）病例总量增加≥2.5 倍，但 I 型异构体皆<80% 总量 |
| 临床主要症候 | 婴儿期如未治疗可致核黄疸，虽经治疗以后仍可发生 | 少数因禁食而有迟发性核黄疸 | 无 | 偶见肝脾大 | 无 |
| 肝形态学/组织学 | 正常 | 正常 | 正常：脂褐质偶见增高 | 肝肉眼发黑，粗糙，小叶中心黑色素 | 正常 |
| 胆汁中胆红素成分† | 非结合性>90% | 单结合酯最多（平均 57%） | 双结合酯为主，但单结合酯亦增多（平均 23%） | 混合性结合酯，据报告双结合酯增多 | 结合酯增多 |
| 遗传（皆为常染色体性） | 隐性 | 隐性 | 启动子为隐性；错义突变常为显性 | 隐性；少数亲属似为显性 | 隐性 |
| 诊断 | 临床及实验室检查；苯巴比妥无反应 | 临床及实验室检查；苯巴比妥有反应 | 临床及实验室检查；启动子基因型测定；偶需肝活检 | 临床及实验室检查；如能做粪卟啉即无需肝活检；BSP 消失 | 临床及实验室检查；尿中粪卟啉分析；BSP 消失 |
| 治疗 | 短期疗法可用光疗或锡原卟啉；根治为肝移植 | 如胆红素基线水平≥8 mg/dL 考虑苯巴比妥 | 无需 | 回避雌激素；无需其他治疗 | 无需治疗 |

* 磺溴酞（sulfobromophthalein）检查：如不能做粪卟啉异构体检查，此试验可能有助于 Dubin-Johnson 及 Rotor 综合征的鉴别。

† 正常胆汁中胆红素：非结合性胆红素<5%，胆红素单酯平均 7%，双酯 90%。

BSP = 磺溴酞；UDPGT = 尿苷二磷酸转葡萄糖醛酸基酶。

光疗约12小时,从出生起持续整个儿童时期,新生儿期可能还要辅之以交换输血(换血)(exchange transfusion);(2)以锡-原卟啉(tin-protoporphyrin)削减胆红素的暂时性增多;(3)在脑损害发生前,早期进行肝移植。离体同种肝细胞移植的治疗方法,也在积极研究中。

Ⅱ型Crigler-Najjar综合征的胆红素浓度一般较低,苯巴比妥可使血浆胆红素水平减至3~5 mg/dL。至少已发现10种不同的*UGT1A1*突变与Ⅱ型Crigler-Najjar有关,都为一种胆红素-UDP-葡萄糖醛酸基转移酶编码,该酶活力大为减低,但尚能检出。Ⅱ型Crigler-Najjar综合征病人核黄疸虽不常见,但任何年龄都可能发生,一般都与血浆胆红素浓度暂时增高超逾基线的情况有关(如禁食,间发病)。因此常推荐苯巴比妥治疗,睡前1剂,一般即可使血浆胆红素保持于临床安全水平。

**Gilbert综合征**是最常见的遗传性高胆红素血症,基因型发生率在12%以下,表型发生率在7%以下。肝移植受体中常有轻度非结合性高胆红素血症,可以此征的高发率来解释。血浆胆红素浓度以3 mg/dL最常见,虽然高于和低于此水平的都不少见。禁食和间歇发病(intercurrent illness)时可能增长2~3倍。轻型Gilbert综合征与正常状态的表型区别常不清晰。苯巴比妥可使胆红素浓度及$C_{BR}$都恢复正常。Gilbert综合征时,药物氧化代谢和大多数由葡萄糖醛酸化代谢的异生物(xenobiotics)处置似仍正常,但抗肿瘤药物伊立替康(irinotecan;CPT-11)是重要例外,它的活性代谢物(SN-38)是由UGT1A1专门葡萄糖醛酸化的。CPT-11可使Gilbert病人发生顽固性腹泻、骨髓抑制和其他严重毒性。与UGT1A1选择性抑制有关的非结合性高胆红素血症,还见于几种人类免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂(如茚地那韦〈indinavir〉等)。薄荷醇、苯甲酸雌二醇、对乙酰氨基酚、甲苯磺丁脲、利福霉素SV及其他药物的处置失常,虽未发现与重要并发症相关,但对Gilbert综合征病人动用由葡萄糖醛酸化代谢的药物仍须谨慎。

#### 新生儿期间非结合性高胆红素血症

大多数新生儿生后2~5日由于肝未成熟和UGT1A1水平低,都会发生轻度非结合性高胆红素血症,但其高峰浓度一般都在5~10 mg/dL以下,随着胆红素处置机制的成熟,2周内即可恢复正常。早产并有溶血或肝不成熟时,胆红素水平较高,可能须做光疗。促孕类固醇3α,20β-孕二醇和有些妇女乳液中(血清中无)的某些脂肪酸,抑制胆红素结合,可使新生儿高胆红素血症加剧(**哺乳性黄疸**,breast milk jaundice)。但**暂时性家族性新生儿高胆红素血症**(Luccy-Driscoll综合征)是UGT1A1抑制剂引起的,母亲血清中有此物发现。

#### 获得性结合缺陷

晚期肝炎及肝硬化时,胆红素结合能力轻度减低(第156章~第157章)。但此时结合功能仍比其他胆红素处置机制(如胆小管排出)的保存要好。药物和代谢紊乱也能造成胆红素结合功能的获得性减低。很多药物如孕二醇、新生霉素、氯霉素、庆大霉素和几种HIV蛋白酶抑制剂等,都能抑制UGT1A1而使非结合性胆红素增高。所有由UGT1A1抑制剂引起非结合性高胆红素血症时,有Gilbert综合征的人胆红素浓度都会增长更甚。

### 结合性或混合性高胆红素血症

Luccy-Driscoll综合征和Rotor综合征是两个表型相似而发生机制不同的遗传性疾病,都表现为结合性或混合性高胆红素血症,而其他肝常规试验皆正常(表149-2)。Luccy-Driscoll综合征是ATP依赖性小管有机阴离子运载蛋白MPR2/cMOAT编码基因几种突变中的一种引起的(图149-1)。Rotor综合征的分子缺陷现仍未详,但有资料提示是小管前缺陷。虽然是结合性胆红素增高,但是这些综合征的病人并无胆汁淤积,只需尿中粪卟啉的非介入性检查即可作出鉴别(表149-2),无需肝活检。二者预后皆好,亦无特异疗法。

## 肝和胆道疾病

黄疸是广泛性肝胆功能失常的常有病征,包括急性和慢性病变时。黄疸性肝胆疾病很易与孤立性胆红素代谢障碍区分开来,因为血浆胆红素浓度增高的同时,其他肝功能常规检查也有改变。肝病可以这样分类,即由炎症和肝细胞坏死所致原发性损伤,以及以胆汁引流受阻(胆汁淤积)和胆汁成分(其中有些成分如胆酸可有毒性)滞留为主要特征的病变。根据临床表

现和常规生化检查(见后文),多数病人都不难归入以上两大类中的一类,但要把以胆汁淤积症候为主的病例,进一步分类为肝细胞胆汁分泌减少还是胆管树机械性梗阻,则可能较难。这些可能成为诊断难题的情况包括几种家族性胆汁淤积综合征,浸润性病变(特别是涉及肝内胆管树的);某些其他炎症或肿瘤性病变;药物反应(表149-1,第150章,第156章)等。

## 家族性胆汁淤积综合征

良性复发性肝内胆汁淤积(benign recurrent intrahepatic cholestasis)为一罕见的常染色体隐性病变,特征为屡发瘙痒、周身不适及黄疸,起于儿时或成年期,病程数周至数月不等。发作间歇期数月至数年不一。这种良性病变不会发展成慢性肝病或肝硬化,间歇期完全消失,胆汁淤积期治疗为对症疗法。此病系家族性肝内胆汁淤积基因1(*FIC1*)突变所致,该基因编码的蛋白作用为把氨基磷脂从细胞膜外叶转移到内叶。此基因在小肠表达强烈,但在肝中表达甚弱。**进行性家族性肝内胆汁淤积**有3种表型相关的综合征,婴儿期为胆汁淤积,儿童期为末期肝病。与Dubin-Johnson综合征时的选择性胆红素转运缺陷不同,这些综合征时的结合性高胆红素血症是由广泛性胆汁分泌障碍引起的。

## 手术黄疸

这种多因素综合征可能是胆红素生成增多(如输入红细胞破坏,血肿吸收)及肝清除减低(如菌血症、内毒素血症、静脉高营养、围手术期缺氧)造成的。高胆红素血症是主要生化特征,碱性磷酸酶及γ-谷氨酰转肽酶(GGT)亦常增高数倍。但转氨酶至多只轻微增高,合成功能一般正常。鉴别诊断包括胆道梗阻(第158章),与休克有关的肝细胞损伤(第150章),输血后肝炎(第151章)等。手术后黄疸本身对病人无何威胁,随着病人总体情况的好转而消失。

## 妊娠黄疸

妊娠黄疸(jaundice in pregnancy)(第253章)可能是未妊娠妇女亦可受累的任何肝病引起的,也可能是妊娠期间特有情况所致。后者包括妊娠早期3个月转氨酶和胆红素水平的自限性、一般都较轻微的增高,常见于妊娠剧吐(hyperemesis gravidarum),妊娠中(末)3个月发生产后自然消失的妊娠期肝内胆汁淤积(intrahepatic cholestasis of pregnancy),以及与妊娠末3个月子痫前期有关的急性脂肪肝即溶血(hemolysis)、肝酶增高(elevated liver enzymes)、血小板减少(low platelets)综合征(HELLP综合征)(第154章,第179章,第253章)。急性脂肪肝可能很像暴发性肝衰竭,及早分娩是母亲恢复的前提,这些妇女所生婴儿,有些发现脂肪酸氧化缺陷。

# 检查肝病的诊断工具

急性和慢性病的准确诊断及区分,常有赖于各种实验室和影像检查的正确选择与分析。

用于肝病初步评估的检查项目有以下两类:(1)提示损伤的试验,如细胞内酶的释出;(2)测定(至少是反映)实际功能的试验。只是反映损伤并非测定肝功能的测试项目,不应称为功能试验。

肝的重要功能包括清除潜具毒性的代谢物及外源性化合物的生物转化(biotransformation)及解毒(detoxification),合成及输出各种血浆蛋白,以及对糖类、氨基酸和脂类中间代谢的重要整合作用(第148章)。在某些病变时,有些功能可能明显削弱,有些则影响甚微。必须精心挑选肝试验,结合临床整体情况分析评估。某些情况下,系统测定常有助于病程经过及治疗功效的评估。

## 血清酶测定

血浆中肝酶水平可以反映肝细胞更新(turnover)及损伤。肝细胞正常更新周转释出的酶,被认为是构成正常循环水平的基础。细胞损伤和细胞死亡激活磷脂酶,在质膜上打洞,加速胞内物的释出。

### 转氨酶

转氨酶(aminotransferas;前作 transaminases)促使天冬氨酸(asparate)或丙氨酸(alanine)的α-氨基向γ-酮戊二酸的α-酮基转移,即天冬氨酸转氨酶(AST)及谷丙转氨酶(ALT)。正常血清水平在40 IU/L以下(第478章),急性肝细胞损伤如病毒感染

(第151章)及毒素作用(第150章)时,可能>1000 IU/L。ALT纯属胞液酶(cytosolic enzyme)。胞液和线粒体中,有AST的不同同工型(isoform)。乙醇对线粒体同工型表达及其由肝细胞的生理性输出有上调作用。多数肝病时循环中AST和ALT水平都会增高,酶活力增高程度大致反映病变活动情况。但也有重要例外。如酒精性肝炎时,即使是最重病例,转氨酶水平也很少≥200~300 IU/L(第155章)。与此相反,即使是轻度急性病毒性肝炎以及急性胆道梗阻后不久(如胆石通过时〈第158章〉),转氨酶≥1000 IU/L的也很常见(第151章)。另一方面,大块性肝坏死(massive hepatic necrosis)时,肝损伤波及极广,酶活力几已荡然无存(第157章)。

转氨酶水平可用于几种不同情况,首先是为肝胆病提供较为特异性的筛查项目。虽然其他脏器(主要如心肌及横纹肌)病变时,AST水平亦可增高,但比正常上限增高达10倍以上的情况,几乎都提示肝胆病变。而且综观临床整个情况,转氨酶活力增高来自何处一般也是一目了然的。转氨酶水平还可用于监测急或慢性肝实质病活动性及其治疗效应。但是对某一特定病人来说,酶水平与由肝活检等提示的病变程度可能并不平行,特别是对慢性丙型肝炎而言(第152章)。晚期肝硬化病人转氨酶常亦正常(第156章),故对预后意义不大。再者,转氨酶水平还可能提示诊断线索。AST水平超逾正常15倍以上,很少见于无胆管炎的慢性胆管梗阻,AST水平超逾正常6倍以上,很少见于别无其他病因的酒精性肝病。大多数肝病时AST与ALT之比一般≤1,而酒精性脂肪肝及酒精性肝炎(第155章~第156章)时,则常在2以上,反映线粒体合成和自血浆释放AST的增多,以及醇中毒时常有的吡哆醇缺乏所致ALT活力的选择性丧失。AST/ALT比值增高,还可见于与Wilson病相关的暴发性肝炎(第224章)。

### 碱性磷酸酶

碱性磷酸酶(alkaline phosphatases)是分布很广的酶(如见于肝、胆管、肠、骨、肾、胎盘和白细胞),在碱性pH时,促使正磷酸由酯释出。成人血清中此酶正常活力水平在很大程度上决定于测定方法、年龄和性别。现在应用的两种方法测得的成人正常上限是85及110 IU/L(第478章)。儿童和孕妇的正常水平更高。测得结果都要与适当的正常范围比较。碱性磷酸酶在骨中参与类骨组织中羟磷灰石(hydroxyapatite)的沉积。而在包括肝脏的其他部位,其磷酸酶活力可能有利于分子对细胞膜的跨越。血清碱性磷酸酶活力通常主要反映肝和骨的同工酶;脂肪餐后,肠型同工酶可能占到总活力的20%~60%。妊娠晚期胎盘同工酶也会占到相当份额。与胎盘型似为同一物的Regan同工酶,则与肝癌、肺癌及其他肿瘤相关(第202章)。

胆汁淤积性肝胆病时血清碱性磷酸酶活力增高,是由于两种不同的机制,即酶合成和分泌增多,以及胆汁淤积时局部胆酸浓度增高所致肝细胞顶面(小管面)和胆道上皮细胞腔面的增溶(solubilization)作用。血清碱性磷酸酶活力增高,还可见于骨病(如Paget病〈第263章〉,骨软化〈第259章〉,骨转移〈第208章〉等),儿童骨快速增长期,妊娠晚期,慢性肾衰竭(第117章)等,有时还可见于未累及骨、肝的病变。酶活力增高源出何处,常甚明显,如不明显,有些方法如热稳定性和电泳分离等,能区分肝胆碱性磷酸酶与该酶的其他类型。还有一个比较简便的方法,即测定血清GGT或5′-核苷酸酶(5′-NT),肝胆病时二者常与碱性磷酸酶水平平行,而骨病时则一般不会增高。血清碱性磷酸酶在血清中的半衰期约1周,胆道梗阻解除后,酶活力增高仍可持续数日至数周。此时如又因δ-胆红素清除迟延致使直接反应性高胆红素血症时间延长,更易引起误解。

血清碱性磷酸酶活力轻度增高(≤正常3倍),可见于很多肝实质病时,包括肝炎和肝硬化。如无骨病,增长较大(正常3~10倍),一般提示胆汁流通受阻。虽然最大程度增高一般是反映胆总管梗阻,但大幅增高亦可见于肝内胆汁淤积和浸润性或肿块性损害时,如原发或转移癌,淋巴瘤,白血病,结节病,鸟-胞内分枝杆菌癌复合菌组感染等。原发性胆汁性肝硬化早期,碱性磷酸酶慢性增高而血清胆红素水平正常(第156章),但这种情形亦可提示局部浸润性病变以及与其他局部损害(如狭窄或肿瘤)相关的部分胆管树梗阻(第158章)。碱性磷酸酶是肝脏原发及转移性肿瘤较为敏感的筛查项目,但孤立性肝胆型碱性磷酸酶增高的病人,约1/3未发现肝胆病变。

### 其他肝酶

5′-核苷酸酶(5′-NT)是质膜酶,可使腺苷或肌苷磷酸己糖5′位正磷酸分解。**亮氨酸氨肽酶**(LAP)是普遍存在的细胞肽酶。胆汁淤积时,血清5′-NT和LAP活力都常增高。因此它们的测定主要用来确定

血清碱性磷酸酶增高是否肝源性的。正常妊娠晚期，二者亦可增高。

很多组织中都有**γ-谷氨酰转肽酶**（γ-glutamyl transpeptidase）。除肝胆病时血清此酶活力增高外，另亦见于心肌梗死后，神经肌肉性病变，胰病（即使无胆道梗阻存在），肺病，糖尿病，以及饮酒和摄入其他微粒体酶诱导剂等情况。虽然如此，由于骨病时血清谷氨酰转肽酶（GGT）水平一般正常，因此可能有助于肝源性碱性磷酸酶的确定。GGT 测定已被认为是筛查肝胆病的敏感试验，还可用于戒酒的监测。但因特异性不高，很多测试阳性的人，进一步检查并未发现肝病。除妊娠外，在确定血清碱性磷酸酶活力增高源出何处上，GGT 并不比 LAP 及 5′-NT 更为有利。某些罕见病的良性复发性肝内胆汁淤积和 1，Ⅱ型进行性家族性肝内胆汁淤积时（见前文及第 154 章），虽然肝胆性碱性磷酸酶水平增高，GGT 水平仍可正常。

肝病时**乳酸脱氢酶**（lactate dehydrogenase）水平常增高，但对诊断一般无何帮助，因为其他组织大多亦有此酶存在。

## 代谢物和药物清除试验

肝的主要功能是清除血中各种代谢物和毒素（第 150 章）。肝病时由于肝实质细胞的丧失，胆汁分泌减少，胆道梗阻，细胞提取或代谢减少，肝血流减少或异源性，肝脏清除这些分子的能力可能发生障碍。当一种代谢物以相对稳定的速率产生时（如胆红素），它的血清水平就能成为提示肝功能的敏感指标。血浆中某些外源性药物和染料的清除，也能对肝功能作出类似评估。

### 胆红素

高胆红素血症的鉴别诊断（见前文）包括弥漫性肝病，遗传性胆红素代谢障碍（如 Gilbert 和 Crigler-Najjar 综合征），非肝病变（如溶血）等。酒精性肝炎（第 155 章）、原发性胆汁性肝硬化（第 156 章）和暴发性肝衰竭（第 157 章）时，胆红素增高与预后较差平行。

### 氨

氨是氨基酸代谢副产品，由肝清理出血，由 Krebs-Henseleit 循环转化为尿素而由肾排出（第 219 章）。门体分流（portosystemic shunt）及严重肝功能障碍（如暴发性肝衰竭）时，氨水平增高。血氨测定主要用于肝性脑病（hepatic encephalopathy）的确定和治疗功效的监测，但血氨水平与脑病程度的相关性只是近似的（第 157 章）。以冰冻动脉血样迅速测定，相关性可能稍好。氨水平增高亦可见于肠内菌丛产氨增多（如高蛋白膳食及胃肠出血）时，或为肾脏所致（代谢性碱中毒及血钾减低时的肾反应）；涉及尿素合成途径的罕见遗传病（第 219 章）时，血氨亦可增高。

### 药物清除

肝对某些药物如磺溴酞（sulfobromophthalein）、利多卡因（lidocaine）和氨基比林（aminopyrine）从血中清除的速率，可以化学或放射标记的示踪剂测定。不过这些试验虽能对肝功能作出定量评估，实很少用于临床实践。

## 反映肝合成功能的试验

### 凝血试验

#### 凝血酶原时间

凝血酶原时间（prothrombin time）反映的血浆中外源性和共同通路因子浓度，包括因子Ⅶ，Ⅹ，Ⅴ，凝血酶原，纤维蛋白原等。凝血酶原时间（PT）延长最常见原因是维生素 K 缺乏及肝病，或二者兼具。维生素 K 是脂溶性维生素，很多食物中皆含此物，肠内细菌也能合成（第 179 章）。维生素 K 缺乏可见于膳食摄入不良和吸收不良状态，包括胆汁淤积所致脂肪吸收不良，抗生素抑制肠内菌丛亦可酿成，特别是维生素 K 补偿不足的病人。

凝血因子的半衰期一般都不到 1 日。半衰期最短的因子Ⅶ，往往是肝合成功能缺陷期间，受累最早和最重的成分。由于 PT 有赖于因子Ⅶ水平，肝合成功能改变时很快即有反应，可用于急性肝病时的病程随访，PT 明显或进行性延长，可能提示预后不良（第 151 章）。完全由维生素 K 缺乏所致 PT 异常，注射补充此素后不出 24～48 小时，即可恢复正常，但如凝血因子合成减少是肝细胞功能失常所致，则维生素 K 补偿可能疗效甚微或无。此外，PT 延长也可能反映弥漫性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation）（第 179 章），这是面对急性肝衰竭和慢性末期

肝病时都应想到的。

**部分凝血活酶时间**

部分凝血活酶时间(partial thromboplastin time)反映内源性和共同通路因子,即除因子Ⅶ以外所有经典性凝血因子,故与PT为互补性。尤其适用于循环中抗凝物的检测(第179章),但在检查肝合成功能上,对PT的补充作用不大。

### 白蛋白

白蛋白(albumin)合成完全在肝,血浆浓度是合成速率[约100~200 mg/(kg·d)]与其血浆半衰期(约21日)的综合反映。影响合成速率的情况如病人营养状态,甲状腺和糖皮质激素水平,血浆胶体渗透压,接触肝毒素(如酒精),系统性疾病和肝病等。很多情况可使白蛋白的丧失增多,血浆半衰期缩短,如肾病综合征(第119章),失蛋白性肠病(第141章),重度烧伤(第108章),剥脱性皮炎,消化道大出血(第133章)等。肝硬化合并腹水时(第156章),低白蛋白血症提示合成减少或因再分布而逸入腹水。因此只有在未涉及这些因素时,才能把血清白蛋白浓度减低归咎于肝合成功能的减低。

## 大小便检查

尿中有胆红素(胆红素尿)都反映血浆结合性胆红素水平的病态增高。血浆结合性胆红素浓度2~3 mg/dL时,常有此征,在临床黄疸出现前即有,黄疸消失后仍可存在。尿/便中尿胆原(urobilinogen)定量的临床意义不大。但大便培养及虫卵和寄生虫检查,对某些病人可能提供重要信息。大便隐血试验可能发现与肝胆病变有关的胃肠损害(如肿瘤转移到肝,伴有硬化性胆管炎的溃疡结肠炎),或对肝性脑病的发生或加剧作出解释。

## 肝病时的血液学检查

中至重度急性肝病时,轻度贫血可能反映低度溶血及骨髓抑制;白细胞轻度减少,常有非典型淋巴细胞出现;血小板亦常有轻度减少。骨髓抑制可能是乙醇或药物引起的,急性病毒性肝炎有时伴有再生障碍性贫血(第151章,第174章)。Zieve综合征(溶血性贫血及高甘油三酯血症)是酒精性肝病的罕见但已充分明确的并发症(第156章)。由于肝脏合成凝血因子减少和弥漫性血管内凝血(第178章,第179章),急性和慢性肝衰竭时常有凝血障碍性并发症发生。

慢性肝病特别是胆汁淤积时,末梢血片上可能见到靶形细胞(target cells)。后者是细胞膜扩张的红细胞,反映血清脂类的异常。棘红细胞(acanthocytes)最常见于晚期酒精性肝硬化,反映膜胆固醇增加更甚。与脾功能亢进(hypersplenism)相关的门脉高压时,红、白细胞及血小板等都可减少(第156章,第164章)

## 特异性肝病试验

以急或慢性肝实质病症候出现的病人,最可能属于以下三类中的一类:病毒性或中毒性肝炎(包括酒精性肝病);自身免疫性肝病;遗传性代谢障碍(第150章~第152章,第154章,第155章,第369章~第371章等)。现有检查病毒抗原、核酸和抗体的特异试验,可用于一般肝炎病毒(第151章)以及Epstein-Barr病毒(第371章)、巨细胞病毒(第370章)和疱疹病毒(第453章)等的检查,这些都是肝病不很常见但已被充分肯定的病原。肝的重要自身免疫性疾病有原发性胆汁性肝硬化(第156章),自身免疫性肝炎(第152章),还有一些重合综合征。这类病变的特异诊断,首先是追索血清中特异性自体抗体,包括针对丙酮酸脱氢酶复合体表位的抗线粒体抗体,这对原发性胆汁性肝硬化几近确诊性检查项目(第156章);而抗核、抗平滑肌和抗肝线粒体抗体则可提示自身免疫性肝炎某一亚型的诊断(第152章,第156章,第158章)。累及肝脏的遗传性代谢障碍发生率最高的是血色病(第225章),$\alpha_1$-抗胰蛋白酶缺乏(第154章),Wilson病(第234章)。

## 肝活检

肝活检(liver biopsy)对弥漫性和局限性肝实质病的诊断,都有很大帮助,包括慢性肝炎,肝硬化,原发和转移性肝恶性损害等。急性肝炎和急性胆汁淤积性黄疸时的肝活检价值,可能主要是预后方面的,因为这些病变时的组织学改变可能是非特异性的。但对某些药物有关的中毒性肝炎,可能见到有诊断意义的改变。用于弥漫性病变的肝活检,可以经皮盲刺

技术或超声窥视下实施。如需对特定损害如肿瘤取样,可在超声或放射影像指引下活检,或在腹腔镜或开腹直视下实施。相对和绝对禁忌证是凝血障碍,高度胆管梗阻,胆道脓毒症,腹水,右侧胸膜病等。

## 黄疸或肝试验异常病人的诊疗途径

### 病史、体检及初步实验室检查

肝病患者可以黄疸出现,或以其他体征或症状出现,也可能是无症状病人在常规体检中,因肝试验异常而被发现。无论病人是怎样引起医生关注的,诊断检查都应从周密的病史、体检和实验室筛查(全血细胞计数,血浆胆红素浓度测定,ALT、AST 和碱性磷酸酶水平,以及 PT 等)开始,拟定初步鉴别诊断方案。初步检查的主要目的,是要能对肝病和肝外胆管梗阻迅速作出鉴别,部分是因为后者可能要立即进行手术干预。多数病例都能通过适当选择第二层次的化验和影像检查,作出确切诊断。精心挑选检查项目,特别是影像检查技术,既能增加正确诊断的机会,也能保护病人免于不必要的痛苦、风险和费用。

**表 149-3**

**梗阻性黄疸与胆汁淤积性肝病的区别**

| 特征 | 提示梗阻性黄疸 | 提示肝实质病 |
|---|---|---|
| 病史 | 腹痛<br>发热,寒战<br>胆管手术史<br>年龄较大<br>大便无胆汁 | 厌食,不适,肌痛,提示病毒感染前驱征象<br>已知感染接触史<br>接受血制品,静脉吸毒<br>已知肝毒素接触史<br>家族黄疸史 |
| 体检 | 高热<br>腹部压痛<br>腹部触及肿块<br>腹部瘢痕 | 肝病其他病征(如腹壁静脉突显,男子乳房增大,蜘蛛痣,扑翼样震颤,脑病,Kayser-Fleischer 角膜环) |
| 实验室检查 | 血清胆红素及碱性磷酸酶增高显著<br>凝血酶原时间正常或应用维生素 K 后恢复正常<br>血清淀粉酶增高 | 血清转氨酶增高显著<br>凝血酶原时间延长,应用维生素 K 亦不能矫正<br>血液检查提示具体肝病 |

如病人并无症状,除胆红素外,其他肝试验皆正常,应考虑溶血及孤立性胆红素代谢障碍问题。如症

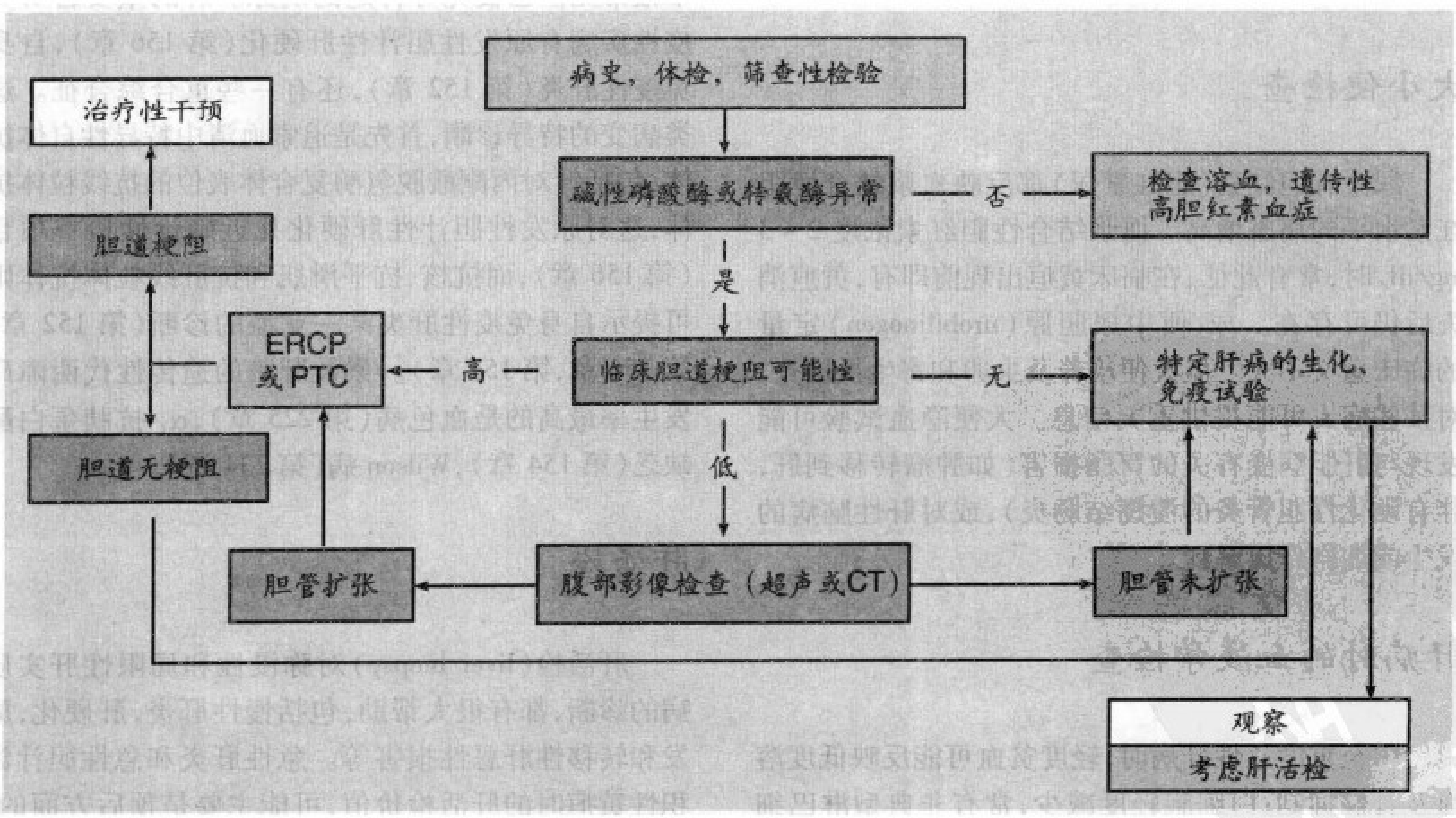



图 149-3 高胆红素血症及其他肝试验异常和提示肝病症候的检查诊断步骤。CT = 计算机体层摄影;ERCP = 内镜逆行胆胰管造影;PCT = 经皮胆管造影。(仿 Lidosky SD, Scharschmidt BF: Jaundice. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH ⟨eds⟩. Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 227.)

状、体征或检验异常提示肝胆病变,注意某些类型的改变,有助于肝本身病变与胆管梗阻的鉴别(表149-3)。右上腹部疼痛和血清碱性磷酸酶活力增高突出,像胆管手术史、右上腹部瘢痕及腹部肿块一样,都能提示胆管梗阻(第158章)。如有发热、寒战提示胆管炎,则更利于以上设想的成立。胆石病和恶性肿瘤发生率,随年龄老化而增高,但肥胖或近期大幅度节食减肥等情况则可使胆石风险增加。其他危险因素(如接触肝炎患者,输血,静脉吸毒,酗酒,某些药物,遗传病家族史等),以及血清转氨酶水平大为增高,则有利于肝实质病的诊断。如有肝硬化病征(蜘蛛痣,男子乳房增大,腹水,脾肿大等),也有利于肝实质病的诊断。

以上这些情况,诊断意义一般都是明确的,但也有很多例外,特别是胆汁淤积性改变突出的肝实质病,可能很像胆管梗阻。胆汁淤积病人,碱性磷酸酶和GGT一般都增高。如碱性磷酸酶增高而GGT正常,则提示碱性磷酸酶源出于骨。反之,孤立性GGT水平增高可能由于某些药物(如苯妥英钠或乙醇),甚至可在无肝病时出现GGT增高。胆管梗阻如未解除,可能发生危及生命的感染,故如无其他诊断可以成立,必须想到这一可能,并予排查。

## 影像检查

如疑为肝外梗阻,几乎所有病人都能确定梗阻部位和性质(图149-3)。应由非介入性检查开始,如超声(US)及CT确定肝内或外胆管系统是否扩张,提示机械性梗阻。超声检查费用较低,无辐射接触,轻便灵活,常为首选技术,而且在检查胆石上,显然比CT为优。但了解一般梗阻水平的解剖情况,CT更为可取。磁共振胆胰管造影(MRCP)则可获得更精密信息,但费用不菲,一般不用于初始检查。所有这些检查技术,也未必即能确定胆管扩张,特别是肝硬化和原发性硬化性胆管炎病人。另一方面,过去做过胆囊切除的病人,胆管常有轻度扩张,不一定表明现有梗阻。超声检查的缺点是对检查者的依托性很大,而最佳CT影像需静脉注射造影剂,而后者可能为肾毒性。

如发现胆管扩张,应由内镜逆行胆胰管造影(ERCP)或经皮经肝胆管造影(PTC)检查胆管树(第132章)。ERCP须将内镜送达十二指肠,经Vater壶腹插入导管,向胆总管远端或胰管注入造影剂。PTC则须经皮穿刺将针头经肝实质进入一末梢胆管,再由此管把造影剂注入胆管树。选择哪种方法,要根据怀疑的梗阻所在部位(近端还是远端),有无凝血病及胃十二指肠手术史(分别排除PTC及ERCP),可能需用何种治疗技术(如放置支架或内镜下括约肌切开)以及检查班子的技术熟练情况等。

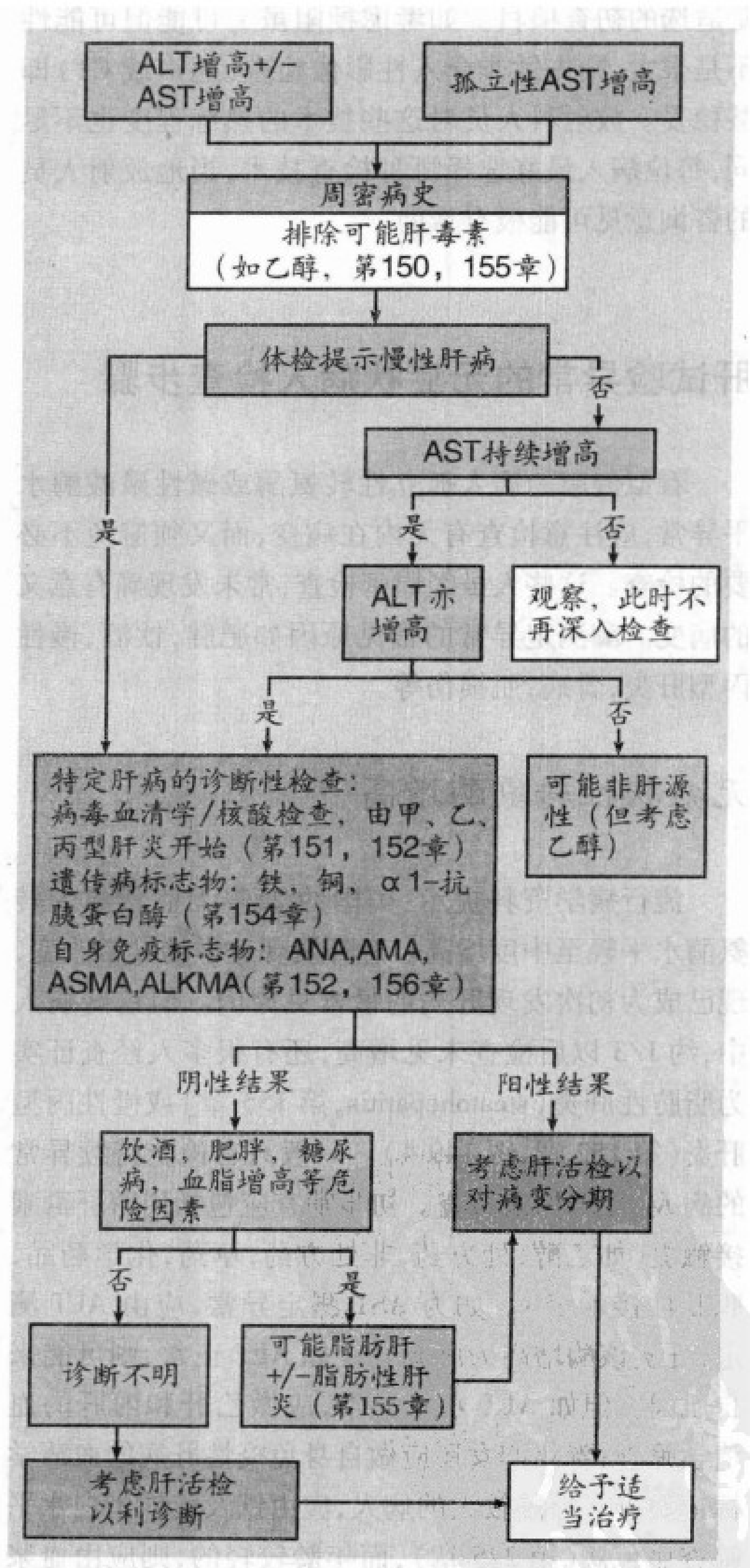



**图149-4** 无症状病人孤立性血清谷丙转氨酶(ALT)及天冬氨酸转氨酶(AST)增高的检查步骤。ANA=抗核抗体;AMA=抗线粒体抗体;ASMA=抗平滑肌抗体;ALKMA=抗肝/肾微粒体抗体。

### 影像检查的选择

如根据临床情况及实验室检查结果,梗阻的可能性微乎其微,即无需影像检查。反之,如考虑梗阻的可能性很大,则 ERCP 或 PTC 的直接胆管造影可能是适选的初查项目。如考虑梗阻虽有可能但可能性不是很大,则先做非介入性影像检查(超声或 CT)即甚稳妥。放射科人员对这些技术的熟练程度也不尽同,每位病人最好选择哪种检查技术,当地放射人员的咨询意见可能极有帮助。

## 肝试验异常的无症状病人检查步骤

看似健康的病人孤立性转氨酶或碱性磷酸酶水平异常,应注意检查有无内在病变,而又须避免不必要的检查。这些人虽经周密检查,常未发现确有意义的病变。酶测定异常的常见原因如肥胖,饮酒,慢性丙型肝炎,骨病,肌损伤等。

### 无症状性转氨酶增高

流行病学资料提示:美国约 25% 无症状成人转氨酶水平轻至中度增高。意外发现这样的异常改变,现已成为初次发现肝病的最常见原因。但这些病人中,约 1/3 以后检查未见增高,还有很多人经查证实为脂肪性肝炎(steatohepatitis,第 155 章)或慢性丙型肝炎(第 152 章,图 149-4)。一般只有检查持续异常的病人,才需深入检查。初步筛查应包括周密肝毒素接触史(如乙醇,处方药,非处方药,草药,化学药品,职业性接触等)。如为 AST 测定异常,应由 ALT 测定,证实该酶增高为肝源性。如 ALT 正常,则可能来自肌肉。但如 ALT 水平异常,应做乙肝和丙肝的血清学筛查;青年妇女还应做自身免疫性肝病的血清学标记筛查。年龄较大的病人,应由铁及转铁蛋白水平筛查血色病(第 225 章),而年龄较轻的,则应由血浆铜蓝蛋白及尿铜筛查 Wilson 病(第 224 章),如果这些检查都是阴性,即应筛查 $\alpha_1$-抗胰蛋白酶缺乏(第 85 章)。在某些情况下,还应想到疟疾(第 392 章)、血吸虫病(第 402 章)及其他寄生虫病。相当一部分

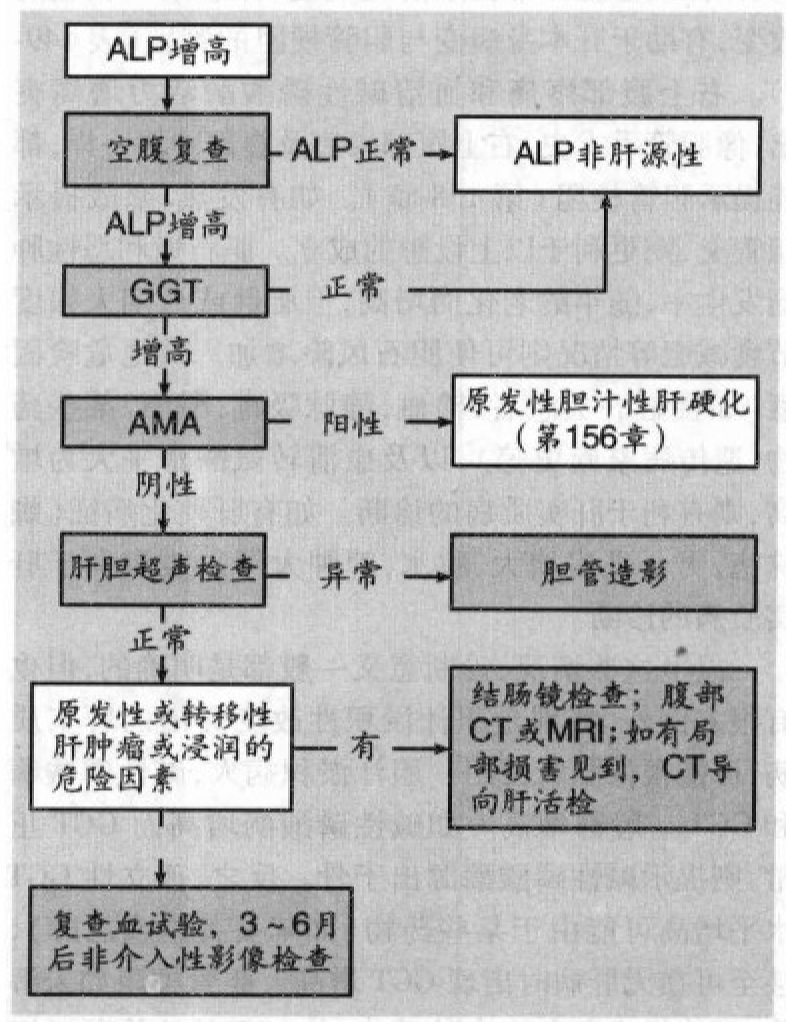



图 149-5 无症状病人孤立性血清碱性磷酸酶(ALP)水平增高的检查步骤。AMA = 抗线粒体抗体;CT = 计算机体层摄影;GGT = γ-谷氨酰转肽酶;MRI = 磁共振成像;US = 超声影像。

病人证实为脂肪肝,有时并有非酒精性脂性坏死(NASN)(第 155 章)。酒精性脂肪变性所致 AST 改变,戒酒数周后即应恢复正常。如异常持续 6 ~ 12 个月尚未发现明显病因,应考虑肝活检。

### 无症状性碱性磷酸酶增高(图 149-5)

很多病人的孤立性碱性磷酸酶水平增高是非肝源性,如为妊娠或骨病所致。碱性磷酸酶增高源出何处,应空腹取样证实,因为饭后可能有肠碱性磷酸酶增高。如血清 GGT 也不正常,则肝源性的可能性很大。妇女应做抗线粒体抗体试验筛查,如为阳性,提示原发性胆汁性肝硬化(第 156 章)。细致的病史资料可以了解是否存在与药物或毒素有关的肝内胆汁淤积风险。此外,几乎所有碱性磷酸酶持续异常的病人,都应做肝胆超声或其他非介入性影像检查。发现

肝内/外胆管扩张,应立即由 ERCP 或 PTC 直接观察胆道(第 132 章,第 158 章),如有肝内肿块,应立即彻底追查,以不放过可能的恶性损害(第 202 章,第 158 章)。由于结肠癌常转移至肝,故结肠镜和钡灌肠对适选病人可能有助(第 200 章)。浸润性病变如血吸虫病、肉芽肿性肝炎(第 153 章)等,也应想到。异常改变持续存在而无明显病因的患者,肝活检可能有助。

## 推荐阅读

Dufour DR. Evaluation of liver function and injury. In Henry JB(ed). Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th ed. Philadelphia: WB, Saunders, 2001, pp 264 – 280.
有关实验室检查在肝功能和肝病评估中作用的评述。

Federle MP: Imaging of the liver. Semin Liver Dis 2001; 21: 133 – 291.
讨论各种影像检查(CT,磁共振成像,超声,放射核素扫描等)在特定临床情况下应用的优点和缺点。

Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology, 2002, 123: 1367 – 1384.
有关肝病诊断和检查的优秀综述。

Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: Hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. Pediatrics, 2003, 111(4 Pt 1): 886 – 893.
为非遗传学工作者编写的胆红素遗传学,讨论新生儿遗传性胆红素结合缺陷。

(王贤才 译;王遇春,闫蓉 校)

# 第 150 章

# 毒素和药物所致肝病

Frank V. Schiφdt
William M. Lee

## 定义和流行病学

毒素和药物对肝细胞的毒害即肝毒性(hepatotoxicity),是指药物或毒物中毒引起的各种程度肝损伤,为急性肝损伤的常见原因,美国所见急性肝损伤并有肝性脑病(hepatic encephalopathy)病例中,半数以上皆出于此。很多药物都有毒性(表 27-5),但从处方数量来说,发病数还是很少的。

有关毒素和药物所致肝病的流行病学资料还不多见。美国每年由药物所致肝病的确切数字尚未见到。但据欧洲药物不良反应报告,每年每百万人口中,约有 22 例药物所致肝病。但在发展中国家,药物性肝病要少见得多,这与他们用药机会较少有关。不过在世界各地,可能上报的都只是实际病例数的小部分,因此毒素和药物性肝病的实际发生率可能还难评说。

## 发生机制

肝脏位于胃肠道吸收表面和全身各处药物作用靶之间,是外来物质在体内的代谢中心。大多数药物和异生物质(xenobiotics)都有亲脂性,故能越过肠刷缘(intestinal brush border)。**生物转化**(biotransformation)就是肝脏使亲脂性治疗药变得更亲水性,从而能由尿或胆汁排出。多数药物在生物转化中都是通过几个步骤,从非极性转化为极性。首先是由细胞色素(CYP)P-450(第 27 章)介导的氧化途径(如羟化)。第二步一般是酯化为硫酸酯及葡萄糖醛酸酯,此过程把高度极性基团加到羟基上。这两个酶步骤分别称为Ⅰ期(CYP 氧化)和Ⅱ期(酯化)反应(第 148 章)。其他重要代谢途径涉及谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferase),乙酰化酶及乙醇脱氢酶,但多数药物的主要代谢途径则是 CYP 及其后的酶化。

多数药物引起肝损伤的发生机制,很多细节现仍未详。一种药物可以几种方式引起毒性反应。有一种高度简化的说法是:由于 CYP 激活,母药产生的高能性不稳定代谢物与细胞蛋白或 DNA 结合,使细胞功能受到破坏。也许对乙酰氨基酚(aceetaminophen)

**表 150-1**

**可能影响药物代谢命运的因素**

| |
|---|
| 年龄 |
| 老人似受累较多。成人对某些药物(对乙酰氨基酚,氟烷,异烟肼)比儿童更为易感,而对有些药物(阿司匹林,丙戊酸)的易感性则较低 |
| 乙醇,急性和慢性 |
| 诱导 CYP2E1,影响由此途径代谢的药物如对乙酰氨基酚及异烟肼 |
| 性别 |
| 女子较多受累,机制不详 |
| 妊娠 |
| 妊娠时药物效应尚少研究 |
| 已有肝病 |
| 肝病对特应性反应(特异体质反应)有保护作用,而对剂量依托性肝毒素(如对乙酰氨基酚)的毒性则可加剧 |
| 肾病 |
| 母药消失慢,故浓度增高,影响 P-450(如肾病时四环素毒性增加) |
| 某些食物 |
| 葡萄柚中有一未知物能干扰某些药物的代谢 |
| 同时用药 |
| 药物与药物的相互作用是不良反应的常见原因(如丙戊酸与氯丙嗪合用可使胆汁淤积加剧) |
| 遗传因素 |
| 酶多态性(如环氧化物酶活力缺陷时苯妥因钠肝病加剧),HLA 表型(如呋喃妥因易感性) |

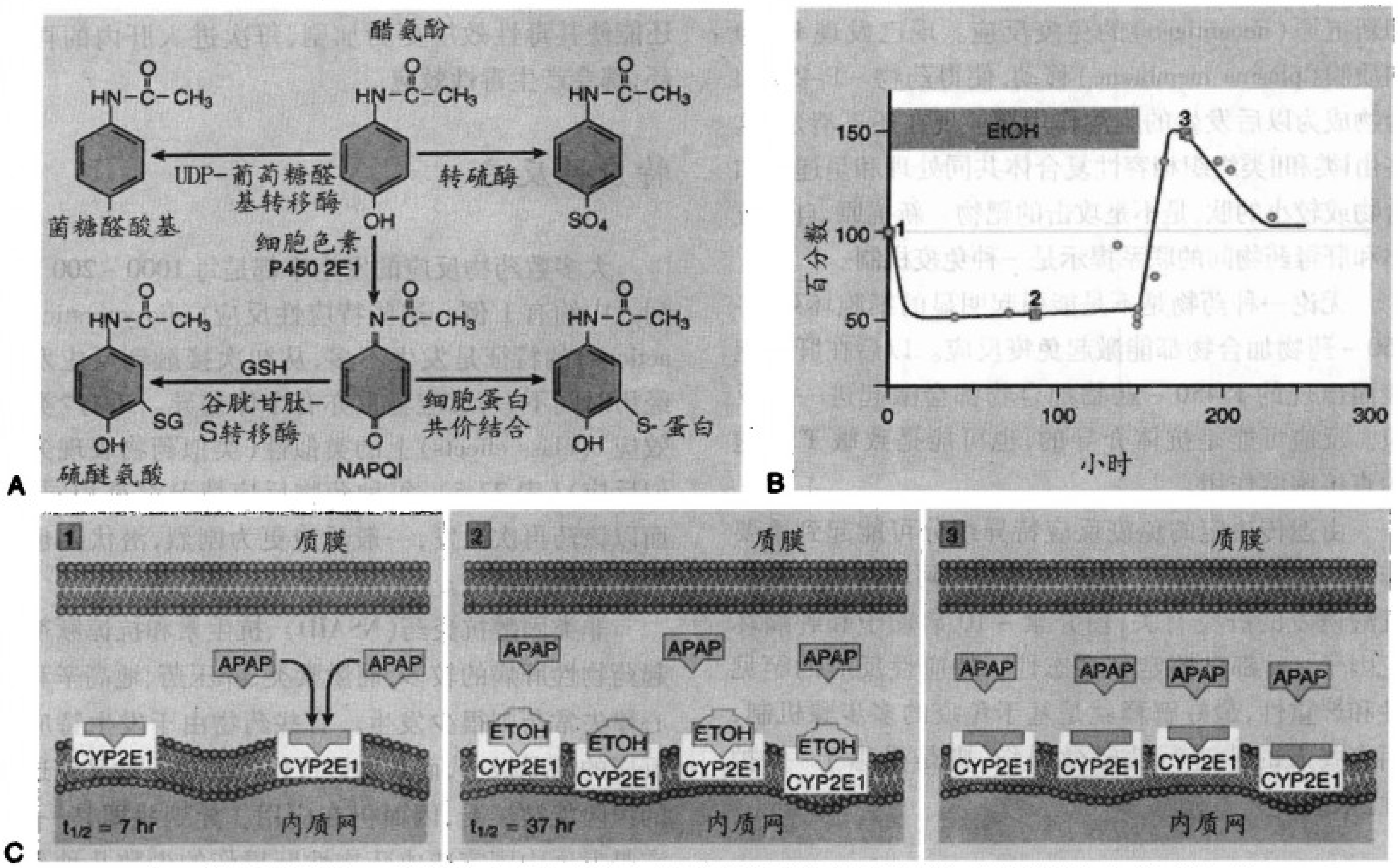



**图 150-1** 对乙酰氨基酚代谢。正常情况下,本品主要由硫酸化或葡萄糖醛酸化代谢,超建议剂量时由细胞色素 P-450 2E1 代谢的部分增加,致有高活性中间物 *N*-氨基对醌胺(*N*-aminoparaquinoneamine;NAPQI)生成(A)。此物对肝有损伤,除非经谷胱甘肽清理为惰性水溶性硫醚氨酸(mercapturic acid)。如有乙醇(EtOH)存在,由于它对细胞色素 P-450 2E1 的竞争,不但抑制 NAPQI 生成,还能诱导酶,使酶的半衰期延长,故有更多的酶存在(B 和 C)。乙醇停止后,由于诱导酶的存在,又无乙醇的竞争,故 NAPQI 形成增多。毒性是动态过程,可能以乙醇停止后 24 小时最为显著。(仿 Thummel KE, Slattery JT, Ro H, et al. Ethanol exposure and acetaminophen hepatotoxicity: Inhibition and induction of hepatotoxic metabolite formation. Chin Pharmacol Ther, 2000, 67: 5991 – 5999.)

是最好例证。本品虽广泛用做非麻醉性止痛剂,但大量服用仍能引起深重的小叶中心性坏死。对乙酰氨基酚代谢途径涉及Ⅰ期和Ⅱ期反应,谷胱甘肽解毒,活性中间物形成(图 150-1)。由于母体化合物中有一羟基,因此解毒步骤首先是葡萄糖醛酸化和硫酸化。由于葡萄糖醛酸化和硫酸化能力比日常需要超出很多,因此即使是极晚期肝病患者,葡萄糖醛酸化功能也很充裕,所以肝硬化病人服用本品,毒性作用并无明显增加。

## 酶的多态性

对乙酰氨基酚是剂量相关性毒素,而特应性药物毒性(idiosyncratic drug toxicity)的罕见性(1:10 000 例)则提示环境与宿主因素的重要性(表 150-1)。药物反应的个体差异,可以从 CYP 同工酶的遗传变异得到部分解释。欧洲市场的降压药异喹胍(debrisoquine)就是一个例证,此药能被 CYP2D6 羟化,而正常人约 5% 根本没有这种同工型存在。缺乏 CYP2D6 的人,母药半衰期在其体内将大为延长。乙酰化快、慢现象是另一例证,所有种族都有这种变异,已知与异烟肼代谢差异有关。但发生相对为多的遗传变异,大多都还不能作出解释,毒性中间物的生成只见于少数人。

大多数药物都是小的有机化合物,不可能激起免疫反应。虽然有些毒性药物反应带有明显的变应反应性,但多数情况并非如此。当然也可能是不伴有系统性 IgE 变态反应或皮肤过敏性的免疫机制。研究提示:细胞色素 P-450 代谢产物,是在微粒体内形成的高活性中间物,与酶本身共价结合,形成药物-半抗原加合物(drug-hapten adduct),可使酶丧失功能,

细胞受到损伤。继由半抗原化激起针对新形成的抗原即新抗原(neoantigen)的免疫反应。现已发现 P-450 向质膜(plasma membrane)移动,使得药物 - P-450 加合物成为以后发生的胞溶作用靶。现在还不清楚,这些由I类和II类组织相容性复合体共同处理和呈递的加合物或较小的肽,是不是攻击的靶物。新抗原、自体抗体和肝毒药物间的联系提示是一种免疫机制。

无论一种药物是不是能引起明显的细胞坏死,P-450 - 药物加合物都能激起免疫反应。以后在肝细胞表面出现的 P-450 - 药物加合物都会激起进一步反应。反应可能是抗体介导的,也可能是致敏 T 细胞的直接胞溶作用。

由遗传决定的免疫反应特异组分可能起到重要作用。已发现特异性 HLA 单元型与阿莫西林 - 克拉维酸诱发的肝炎有关,白介素 - 10 启动子和肿瘤坏死因子 - α 都已鉴定到多态性。特应性反应的罕见性和严重性,最好解释就是基于免疫的多步骤机制,而有些人的非进行性轻微损伤,则是受惠于"保护性"表型。

### 其他机制

药物诱发的胆汁淤积时,肝细胞或胆管细胞中特异性转运蛋白或机制受损,可能起到关键作用。雌激素能引起多种小管膜转运改变,有时是累及小管胆盐泵。线粒体呼吸解耦联或抑制,可能导致小泡脂肪变性(microvesicular steatosis)。

## 肝毒性药物的分类

虽然少数毒素与剂量相关,但与肝病有关的多数药物引起的都是不能预见的特应性毒性。

### 内因性(剂量依托性)药物

对乙酰氨基酚(见后文)和其他少数药物似有明显的剂量效应,但特应性也常有作用(表 150-2)。有些毒素如捕蝇蕈属(*Amanita*)蘑菇产生的 α - 蝇蕈素(α - amanitine)所致损伤即与剂量相关。吃进毒菇条蕈(*A. phallodes*)及毒蕈(*A. virosa*)后,即可发生蕈中毒。对肝的剂量依托性毒性效应,是蝇蕈毒素(amatoxin)所致,它是毒菇中的成分,通过肠肝循环,还能使其毒性效应更为加剧,每次进入肝内的再循环,都会产生毒性效应。

### 特应性反应

大多数药物反应的发生率都是每 1000 ~ 200 000 病人中约有 1 例。这些特应性反应(idiosyncratic reactions)的特征是发生不多,从初次接触到反应发生经历时间不一,反应轻重亦有个体差异。还有"类别效应"(class effects)上的类似性(类似药物表现为类似反应)(表 27-5),每种药物反应情况都是相同的,而以该药再次激发,一般反应更为剧烈,潜伏期也比初次接触时缩短。

非类固醇抗炎药(NSAID)、抗生素和抗惊厥剂引起药物性肝病的较多,而激素类、降压药、地高辛和抗心律失常药则很少发生。有些药物由于发生特应性反应的情况极少,而其功效或作用的单一性又使这样的风险能被接受,因而仍在应用。异烟肼即其一例,它是发展中国家造成药物性肝损伤的少数几种药物之一,在以异烟肼单药预防结核病者中,约 15% ~ 20% 会发生转氨酶增高,但发生严重肝坏死的只有 0.1% ~1%(第 341 章),这个发生率比起其他特应性药物反应来说虽很高,但实际还是相当低的,因此鉴于它的高效性能,仍保持重要抗结核药的地位。NSAID(包括较新推出的环氧合酶 II 型抑制剂)和抗生素都是最常发生特应性肝毒反应的药物(表 150-1)。

**表 150-2**

**有剂量效应的药物/毒素**

| 药物 | 效应 |
|---|---|
| 对乙酰氨基酚 | 总量,单一还是多个时点 |
| 胺碘酮 | 一定时间内总量 |
| 溴芬酸 | 只在长期使用后才有毒性 |
| 可卡因 | 剂量相关性循环虚脱 |
| 环磷酰胺 | 剂量相关性,曾有 ALT 增高者更甚 |
| 环孢菌素 | 胆汁淤积及毒血水平,CYP 3A 表型 |
| 氨甲蝶呤 | 转氨酶/纤维化;单剂/总量 |
| 烟酸 | 大剂量可致循环虚脱 |
| 口服避孕药 | 长期服用可致肝腺瘤 |
| 四环素 | 总量,肾功能失常 |
| 毒素(黄磷,四氯化碳,蕈毒素,细菌毒素) | 总量 |

## 药物反应的诊断

患者很少或无特异症状，但转氨酶水平则增高，增高水平常超出自诉的症状程度。临床症候如恶心，疲困，偶有右上腹部疼痛；非特异性症状与其他类型肝炎相似(第151章)。还可能有发热和咽炎(一般见于苯妥英钠反应时)。查体除可能由皮疹想到药物毒性反应外，别无特异体征。但任何病人如有黄疸出现，应有发生严重甚至致死性结果的风险。

应用新药如发现转氨酶异常，就应想到药物反应，应立即停药，而不是等待进一步诊断检查以求证实或排除。这样在肝病初显端倪时迅速停药的处置，大多数致死性肝损伤的不幸事件即可防止。检查疑为药物反应的病人，应对其可能用过的所有药物(包括草药)列出时间表。引起反应的药物，一般是在症状发生前5～90天中启用的。根据病毒性肝炎、胆石、酒精性肝病、妊娠、严重右心衰竭或低血压阶段等情况，提示特异性病因。其次是巨细胞病毒、Epstein-Barr病毒及疱疹病毒也能引起肝损伤，但主要发生在免疫功能抑制的个体。如果所有这些病因都能排除，而时间上的因果关系又很明显，同时停药后病人情况已开始好转，则诊断也更为肯定。肝活检的诊断作用不大，因为药物性肝损伤的组织学改变与病毒性肝炎时所见大多无何差异。不过也有个别诊断存疑的病例，活检显示符合药物反应的嗜酸性粒细胞性或肉芽肿性改变。

**表150-3**

**毒性和药物反应类型**

| |
|---|
| 自身免疫(累及细胞表面标志物) |
| 　洛伐他汀，甲基多巴，呋喃妥因 |
| 胆汁淤积性(累及胆管) |
| 　促同化类固醇，卡马西平，氯丙嗪，雌激素，红霉素 |
| 纤维化(星形细胞活化导致纤维化) |
| 　氨甲蝶呤，维生素过多 |
| 肉芽肿性(巨噬细胞刺激) |
| 　别嘌醇，地尔硫䓬，呋喃妥因，奎尼丁，磺胺药 |
| 肝细胞性(伤及光面内质网及免疫细胞表面) |
| 　对乙酰氨基酚，蕈毒中毒，双氯芬酸，异烟肼，洛伐他汀，奈法唑酮，曲唑酮，文拉法辛 |
| 免疫变应性(胞毒细胞伤及表面决定簇) |
| 　氟烷，苯妥英，磺胺甲噁唑 |
| 混合性(见上) |
| 　阿莫西林/克拉维酸，卡马西平，环孢菌素，草药，甲巯咪唑 |
| 肿瘤性(形成肝腺瘤) |
| 　口服避孕药，雄激素类药物 |
| 脂肪性肝炎(线粒体功能失常：β-氧化及呼吸链) |
| 　碘胺酮，哌克昔林，他莫西芬 |
| 循环虚脱(缺血性损害) |
| 　可卡因，人迷(狂喜)药，烟酸 |
| 静脉闭塞病(肝窦内皮细胞炎) |
| 　白消安，环磷酰胺 |

## 药物反应类型

多数肝损伤都是肝细胞的直接坏死或细胞凋亡(肝细胞损伤)，但也有些药物主要是伤及胆管或小胆管，引起胆汁淤积而肝细胞则无明显损伤。还有些药物是伤及肝窦细胞，或以伤及多型细胞的特殊肝损伤类型出现(混合型)。另一种药物反应分类法是强调组织学改变和细胞类型(表150-3，图150-2)。

### 肝细胞反应

肝细胞反应(hepatocellular reactions)是药物性肝病最常见的反应形式，约占病例的90%。特征是反映肝细胞损伤的血清肝试验改变(第149章)。很多药物都能引起肝细胞型药物性肝病(表150-4)。停药后，一般都能很快改善(1～2月)，只有少数病人发生暴发性急性肝衰竭及肝性脑病。

组织学改变为坏死和细胞浸润。坏死可能是区带性(如由对乙酰氨基酚和由四氯化碳引起的)，弥漫性(如氟烷所致)和炎症反应性的(涉及淋巴或嗜酸性粒细胞)。大块坏死(massive necrosis)可致急性肝衰竭和死亡。

**对乙酰氨基酚中毒**是美国最常见的一种急性肝衰竭，也是直接肝细胞毒性反应中了解最多的一种。世界各地对乙酰氨基酚中毒发生率差异很大，但都在增多。蓄意超量自杀，发生肝损伤是意料中的；但平时服药超量甚至以治疗量止痛时，亦可发生。空腹饮酒和长期嗜酒者发生酒精中毒，是由于酶诱导和饮酒与空腹时谷胱甘肽的枯竭。但在饮酒期间，急性饮酒对乙酰氨基酚毒性有保护作用，而在饮酒12小时后，由于酶诱导作用，CYP2E1反弹性增高，毒性更为加剧(图150-1)。服用对乙酰氨基酚意外超量的病人，可能比服药自杀者情况更严重，尽管自杀者服药量更大，但他们就医求治的时间常更晚。急性超量者结局

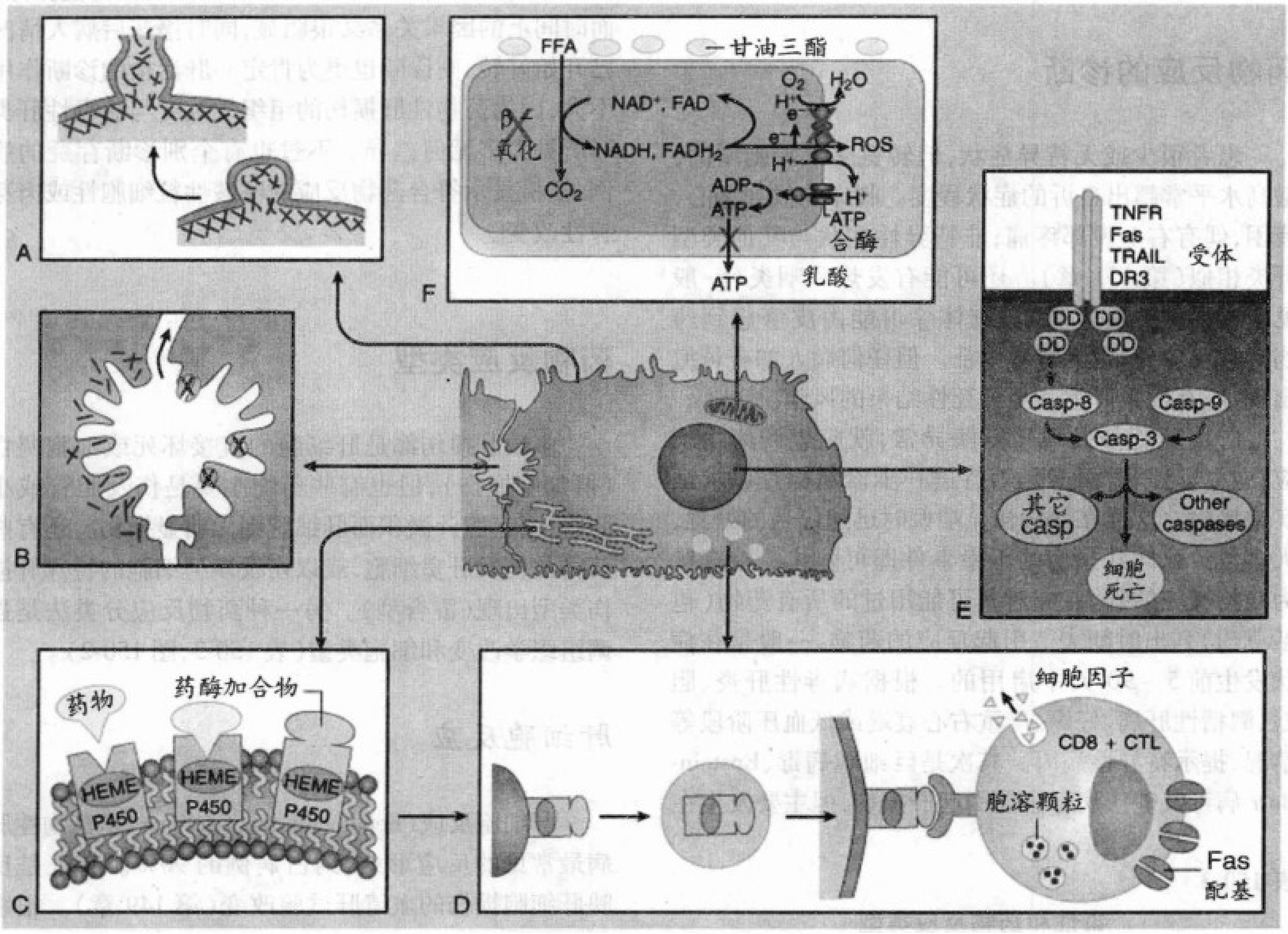



**图 150-2** 肝损伤机制。各型肝损伤作用于特定细胞器,但也可能累及多种细胞器。位于中心的肝细胞,至少有6种方式受到伤害:A,细胞内钙破坏作用,使肝细胞表面肌动蛋白纤丝分解,细胞膜起疱、破坏以致细胞溶解。B,胆汁淤积时,肌动蛋白丝破坏,绒毛状突起丧失,干扰离子泵,使胆红素及其他有机物排出受限。C,多数肝细胞反应都波及细胞色素P-450系统。由此涉及的高能反应,可使药物与酶结合,形成新的加合物。D,酶与药物的加合物移向细胞表面,成为T细胞作用靶免疫原,而使细胞溶解。E,凋亡途径活化,导致细胞死亡。F,抑制β-氧化和线粒体呼吸,造成微泡内脂肪聚集及乳酸中毒,这是多种药物包括核苷类似物、四环素及阿司匹林等的反应特征。(A 仿自 Farrell GC. Drug Induced Liver Disease. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1994, p 44. B 仿自 Trauner M, Meier PJ, Boyer J. Mechanisms of disease: Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med 1998; 339: 1217 – 1227. C 仿自 Watkins Zimmerman HJ. Hepatotoxicity, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Willams & Wilkins, 2000. D 由 Journal of Hepatology, Vol26, Supplement 1, Robin M-A, Le Roy M, Descatoire V, Pessayre D: Plasma membrane cytochromes p-450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis, Pages 23 – 30, Copyright 1997, Elsevier Science 惠允复制。E 由 Trends in Molecular Medicine, Vol 7, Reed JC. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery, Pages 314 – 319, Copyright 2001. Elsevier Science 惠允复制。F 仿 Pessayre D, 个人联系。)

较好,可能是由于就医较早和及时应用有效解毒剂N-乙酰半胱氨酸(*N*-acetylcystein)。虽然如此,仍有约1/5服对乙酰氨基酚自杀者发生严重肝损伤,并可能因此死亡。

服对乙酰氨基酚自杀和意外服药超量者血清转氨酶水平极度增高(常 >6000 IU/L,有时高达 30 000 IU/L),亦有助于与病毒性肝炎及其他药物损伤的鉴别。住院时及其后72小时应由鼻胃管灌注解毒剂N-乙酰半胱氨酸,提供谷胱甘肽基质。欧洲的规范疗法是N-乙酰半胱氨酸注射,始量140 mg/kg,加5%葡萄糖300 mL,1小时注入,继以70 mg/kg仍以5%葡萄糖1小时输注,4小时一次,共48小时。美国是口服治疗,因为静注配方从未获得FDA批准。口服负荷140 mg/kg,继以70 mg/kg 4小时一次,共

17剂(72小时)。预期存活率在90%以上,但个别病例须做肝移植。

**表150-4**

**评估肝细胞反应类型因果关系的积分系统**

| | |
|---|---|
| **药物启用到病症出现的时间关系** | |
| 初治5~90日,以后疗程1~15日 | +2 |
| 初治<5或>90日;以后疗程>15日 | +1 |
| 药物停用≤15日* | +1 |
| **病程** | |
| 8日内ALT从峰值减低≥50% | +3 |
| 30日内ALT从峰值减低≥50% | +2 |
| 如药物继续应用,则不能肯定 | 0 |
| **危险因素** | |
| 饮酒† | +1 |
| 不饮酒† | 0 |
| 年龄≥55岁 | +1 |
| 年龄<55岁 | 0 |
| **同时用药** | |
| 建议治疗开始时同时用药 | -1 |
| 建议治疗开始时同时应用已知为肝毒素的药物 | -2 |
| 同时用药并有受累的进一步证据(再激活) | -3 |
| **非药物性病因数** | |
| 甲、乙、丙型肝炎;胆道梗阻;醇中毒(AST>2×ALT);近期低血压;排除CMV、EBV、HSV感染 | |
| 全排除 | +2 |
| 排除4~5项 | +1 |
| 排除<4项 | -2 |
| 很可能非药物性 | -3 |
| **既往有关该药肝毒性的信息** | |
| 药品说明书内提及 | +2 |
| 已有病例报道但药品标签上未说明 | +1 |
| 反应不详 | 0 |
| **再激发** | |
| 阳性(只用该药ALT倍增)‡ | +2 |
| 符合(ALT倍增,配用助剂特征)‡ | +1 |
| 阴性(ALT增高组≤2×ULN)‡ | -2 |
| 未做 | 0 |

胆汁淤积反应:*≤30日; †饮酒或妊娠; ‡AP(或TB)测定值代替ALT。

高度可能(积分>8),可能(积分6~8),也许(积分3~5),不可能(积分1~2),排除(积分≤0)。

ALT=谷丙转氨酶;AP=碱性磷酸酶;AST=天冬氨酸转氨酶;CMV=巨细胞病毒;EBV=Epstein-Barr病毒;HSV=单纯疱疹病毒;TB=总胆红素;ULN=正常上限。

仿Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. 1. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemeol 1993;46:1323-1330; and Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs, Ⅱ. An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. J Clin Epidemeol, 1993, 46:1331-1336.

## 胆汁淤积性反应

很多药物都有胆汁淤积反应(cholestatic reactions)的报道。胆汁淤积最好界定为胆汁不能到达十二指肠,常见症状即黄疸和瘙痒。单纯胆汁淤积而无肝细胞坏死征象,几乎只见于口服避孕剂、促蛋白合成类固醇以及性激素拮抗剂如他莫昔芬(tamoxifen)时。**急性胆汁淤积性肝炎**的组织学特征即胆汁淤积(小胆管扩张,肝细胞胞质中褐色颗粒),并有一定程度的肝细胞坏死和胆管损伤,以及多形核白细胞的炎症浸润等。引起此型反应的药物有卡马西平,TMP-SMZ,卡托普利等。

一般说来,药物性胆汁淤积消失所需时间,比肝细胞性药物反应要长。有些病例肝内胆管树可能发生进行性节段性破坏,而在药物性胆汁淤积延续多时(>6个月)后,发生所谓**胆管消失综合征**(vanishing bile duct syndrome)。由此造成的后果就是类似原发性胆汁性肝硬化(第158章)时的慢性胆汁淤积。与胆管消失综合征有关的药物已发现约30种,包括氯丙嗪和阿义马林(ajmaline)。因结肠直肠癌的肝转移而接受动脉内嘧啶氟尿5-(floxuridine)化疗的病人,有时可因肝内和肝外胆管狭窄而发生一种硬化性胆管炎样综合征,并有黄疸出现。

## 免疫变态反应

药物还可能与确切的变态反应(allergic reactions)有关。氟烷所致肝损伤,就是由毒性和免疫机制共同造成的,作为一种氟化烃麻醉剂,多次接触后,能引起严重并常为致死性肝损伤。其他氟化烃类如异氟烷(isoflurane)和地氟烷(desflurane),偶亦引起同样反应。氟烷虽从未撤出市场,但由于更安全制剂的推出,应用已大为减少。过敏反应如发热、嗜酸性粒细胞增多、皮疹等常见。氟烷即能诱导发热、嗜酸性粒细胞增多和抗线粒体抗体的产生。直接胞毒作用和由免疫介导的毒性反应都能见到,这与反复接触本品可致严重氟烷中毒的临床观察是符合的。虽然一般在初次接触后1周内即能发现损伤证据,但此后每次接触到毒性反应出现的间隔时间都会缩短,损伤则更加重,这也符合免疫反应的特征。

苯妥英可使发热、皮疹、淋巴结病和嗜酸性粒细胞增多同时出现。变态反应与肝毒反应何以会联合

出现,此中机制现仍未详,但从病变消失甚慢看来,变应原可能在肝细胞表面停留数周或数月。同时发生的单核细胞增多症样征象,常与病毒疾患及链球菌性咽炎混淆。如肝炎症候出现后,苯妥英钠仍未停药,可能引起严重 Stevens-Johnson 药疹和长期发热。像任何治疗性药物一样,迅速识别药物毒性反应,及时停用该药,是减少肝脏损害的关键。但是即使肝活检已有嗜酸性粒细胞增多和肉芽肿性改变,变态反应的系统症候仍未必明显。

## 脂肪性肝炎

肝脏脂肪变性(第 155 章)可以小泡和大泡形式出现。大泡性脂肪变性(macrovesicular steatosis)是最常见的类型,组织学特征是肝细胞内有一脂肪空泡,充满细胞,细胞核被挤向周边地区。大泡性脂肪变性一般是酒精、糖尿病或肥胖引起的。有时药物如皮质类固醇、氨甲蝶呤等,也能引起此型肝改变。胺碘酮(amiodarone)能引起类似酒精性肝炎的症候,有时能发展到肝硬化(第 62 章)。病理生理涉及肝、眼、甲状腺和皮肤内磷脂的聚积。治疗为停药观察,但胺碘酮的半衰期甚长。现已用于预防乳腺癌复发的他莫昔芬(tamoxifen,第 204 章),也能引起脂肪性肝炎并向肝硬化发展。

小泡性脂肪变性时,肝细胞内有无数小脂肪泡,但细胞核未移位。抗惊厥剂丙戊酸(valproic acid)(第 434 章)引起的肝毒性,可以小泡性脂肪沉积即类似 Reye 综合征的形式出现,或为更慢性和隐性方式,伴有大泡性脂肪聚集。儿童毒性更重,也更常见。这些损害的发生,与线粒体 DNA 破坏有关,由此引起无氧代谢,最重病例能引起乳酸中毒。有些病例大泡和小泡性损害同时出现,小泡性损害预后更差。肝细胞坏死也能见到。妊娠期急性脂肪肝(第 154 章)和 Reye 综合征都是小泡性脂肪变性引起的严重肝病的实例。

可能引起小泡性脂肪变性的药物有丙戊酸,四环素,非阿尿苷(fialuridine)。儿童服用阿司匹林,已发现能引起 Reye 综合征,但自此事引起人们广泛关注以来,Reye 综合征的发生率已大为减少。

## 性激素的影响

促蛋白合成类固醇如甲睾酮(methyltestosterone)能引起胆汁淤积。雄激素可致紫癜样肝病(peliosis hepatis)及良性或恶性肿瘤。口服避孕剂可致胆汁淤积、肝腺瘤及 Budd-Chiari 综合征(肝静脉血栓形成)。治疗前列腺癌的抗雄激素药如氟他胺(flutamide)和尼鲁米特(nilutamide)以及抗垂体药如环丙孕酮(cyproterone),也有引起严重肝细胞损伤的报道。

## 其他药物反应

其他涉及肝的不很严重的药物反应还有肉芽肿反应,纤维化,缺血性损伤,慢性自身免疫肝损伤等(表 150-3)。反应类型有助于病原药物的确定,因为多数药物所致损伤都有特异性一面。

有一种静脉闭塞性病变,表现为肝小静脉封闭、肝窦充血及坏死,常见于接受环磷酰胺(cyclophosphamide)或白消安(busulfan)化疗的骨髓移植病人。症状在化疗开始后很快出现,如腹水,肝肿大而疼痛,黄疸等。草药偶亦可致静脉闭塞性病变,如吡咯双烷类(pyrrolizidine)生物碱(牙买加茶树中的巴豆〈*Crotolaria*〉及千里光〈*Senecio*〉)。

毒素引起的肝细胞直接损伤与剂量相关。有机溶剂如四氯化碳、三氯乙烯引起的是小叶中心性损害。爆竹和毒鼠药中黄磷(意外或有意接触)也是引起肝损伤的罕见原因。中毒症状与其他任何类型肝炎相似。

因吃条蕈(*Amanita phylloides*)及其相关种属而发生的蕈毒中毒,一般见于业余采蘑菇者,以剂量相关性方式出现,蕈毒碱效应以食后最初数小时最重,如严重腹泻、呕吐、大汗等。如未给予解毒剂(见后),将继以肝衰竭。就自行康复而言,总体预后不良,肝移植可能起到救生作用。

# 鉴别诊断

中毒和药物性肝损伤的鉴别诊断几乎涉及所有肝病。由于药物性肝损伤的临床表现涉及至广,从纯肝细胞性至纯胆汁淤积性不一,因此即使最初中毒或药物性肝损伤还不明显,也应充分提高警惕。

剂量依赖性肝毒素的诊断,可能比特应性药物反应容易。根据血清对乙酰氨基酚水平、详尽病史及典型生化改变(转氨酶水平增高),一般即能发现对乙酰氨基酚超量,而诊断蕈毒中毒则须依据病史、胃肠

炎症状(毒蕈碱反应)和对毒菇的阳性鉴定。

特应性(特异体质性)药物反应的诊断有时甚难。由国际专家组提出的规范报告形式,为因果关系的评估提供了重要评分系统,即 Roussel Uclaf 因果评估法简称 RUCAM(表 150-4)。这是有经验临床医师评估药物反应时可能采取的步骤,一般涉及时序关系,停药后表现,危险因素,同时用药,寻找非药物性病因(病毒性肝炎),既往用药信息,再激活反应(有风险,一般都不会做)等。

## 预防

新药问世第 1 年,最好暂不问津,特别是该药并不比现有疗法更具独特优势时。医生要努力提高病人在药物性肝损伤上的警惕性,特别是对已知有肝毒性的药物。对已知肝毒素如异烟肼、双氯芬酸,应建议监测转氨酶水平,每月一次。但对不良反应发生频率不高的药物(如 50 000 例中只有 1 例),这样做的成本效益分析就不划算。由于很多药物反应是在数日内发生的,因此监护也不能确保无虞;但只要在毒性反应初显时立即停用该药,则大多数致死性药物反应的悲剧都是可以避免的。

## 治疗

可疑药物必须立即停用。已有解毒剂的,应立即启用,如对乙酰氨基酚中毒时的 N-乙酰半胱氨酸,毒蕈中毒时已建议青霉素 250 mg/(kg·d)及硫辛酸 5~100 mg 静脉注射 6 小时一次,但尚无对照研究资料见到。急性肝衰竭、肝性脑病时一般性支持疗法自静脉补液至严密监护与治疗(第 157 章)。特应性药物性急性肝衰竭病人,半数以上都做肝移植,因为在这种情况下,不做移植,存活率 $<20\%$。

## 今后展望

**药物基因组学**(pharmacogenomics)的研究,可望以病人自身遗传信息指导个体化药物治疗及特应性药物反应。最初遗传信息会集中在与代谢不良有关的酶变异上,如异烟肼的 CYP/A2,CYP2C19;吡罗昔康(piroxicam)的 CYP2C9;去甲替林(nortriptyline)的 CYP2D6 等。加强对所有药物上市后的监测,要把过去尚未发现肝毒性的药物鉴定放在优先地位。

## 推荐阅读


Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering drugs, psychotropic drugs. Semin Liver Dis, 2002, 22: 169-184.

复习常用药的肝毒性,包括非甾体抗炎药,降压药,抗糖尿病药,抗惊厥药,降脂药,精神用药等。

Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. Hepatology, 2001, 33: 189-192.

有关药物相关性肝损伤因果评估问题的综述。

Ostaspowicz G, Fontana RJ, Schiødt PV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med, 2002, 137: 947-954.

美国 17 家三级保健中心有关急性肝衰竭的前瞻性研究的初步报道,强调药物引起严重肝衰竭的情况和重要性。

Stedman C. Herbal hepatotoxicity. Semin Liv Dis, 2002, 22: 195-206.

有关草药肝毒性的综述。


(王贤才 译;闫荟,王遇春 校)

# 第 151 章
# 急性病毒性肝炎

Jay H. Hoofnagle
Karen L. Lindsay

急性病毒性肝炎(acute viral hepatitis)至少是由5种以上不同和无关病毒所致5种不同的疾病。临床表现为不适、恶心、纳差、腹部隐痛和黄疸等症状;生化特征为血清胆红素和转氨酶水平明显增高;血清学表现则为肝和血清中有肝炎病毒基因组(genome)出现,随后产生作用于病毒抗原的抗体;组织学上则为不同程度的肝细胞坏死和炎症。急性病毒性肝炎一般皆为自限性,可以完全消失,不会残遗肝损伤及病毒复制。但有些类型的肝炎,会有部分病例发生持续性感染和慢性肝损伤。5种类型的肝炎,临床表现相似,但可由血清学方法区分。

急性肝炎已知的5种病原是甲(型)肝(炎)病毒(HAV)、乙肝病毒(HBV)、丙肝病毒(HCV)、丁(或δ)肝病毒(HDV)、戊肝病毒(HEV)(表151-1)。除乙肝外,都是RNA病毒。甲型和戊型肝炎都属"传染性"肝炎,主要是由粪-口途径传播,与卫生状况不良有关,接触传染性甚高,可以暴发性流行也可以散发形式出现,但只引起自限性肝炎。乙、丙、丁型肝炎则为"血清性"肝炎,主要由胃肠道外途径传播,其次是通过亲密或性接触;它们的传染性不高,以散发方式出现,偶亦暴发流行;能引起慢性肝炎,终致肝硬化和肝细胞癌。急性病毒性肝炎患者如未被鉴定为某一已知肝炎病毒,则称"急性非甲、非乙、非丙、非丁、非戊型肝炎"或"病原不明性急性肝炎"。

## 流行病学

急性病毒性肝炎是常见病,美国每年受累人口为0.5% ~1%,急性肝炎的年度发生率,主要由于甲型肝炎而起伏不一。乙型和丙型肝炎则自1990年以来已在减少。近期所做全民普查显示:病毒性急性肝炎的发生情况是:甲型肝炎48%,乙型肝炎34%,丙型肝炎15%,丁型肝炎美国极为罕见(急性病例中<1%),而戊型肝炎则还只有"输入"案例报道。所有肝炎病例中,约3%虽经深入检查病原仍未确定。在临床实践中,其他非病毒性急性肝炎也是必须考虑到的,特别是单核细胞增多症(第371章)、二期梅毒(第349章)、药物性肝病(第150章)、急性胆囊炎(或急性胆管梗阻,第158章)、Wilson病(第224章),以及各种缺血性、恶性和中毒性肝损伤(第153章~第156章)等。

**表 151-1**

**急性病毒性肝炎的5种病原**

| 肝炎病毒 | 大小(nm) | 基因组 | 传播 | 潜伏期(天) | 死亡率 | 慢性率 | 抗体 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 甲 | 27 | RNA | 粪-口 | 15~45(平均25) | 1% | 无 | 抗HAV |
| 乙 | 45 | DNA | 胃肠道外性途径 | 30~180(平均75) | 1% | 2% ~7% | 抗HBs<br>抗HBc<br>抗HBe |
| 丙 | 60 | RNA | 胃肠道外 | 15~150(平均50) | <0.1% | 70% ~85% | 抗HCV |
| 丁(δ) | 40 | RNA | 胃肠道外性途径 | 30~150 | 2% ~10% | 2% ~7%<br>50% | 抗HDV |
| 戊 | 32 | RNA | 粪-口 | 30~60 | 1% | 无 | 抗HEV |

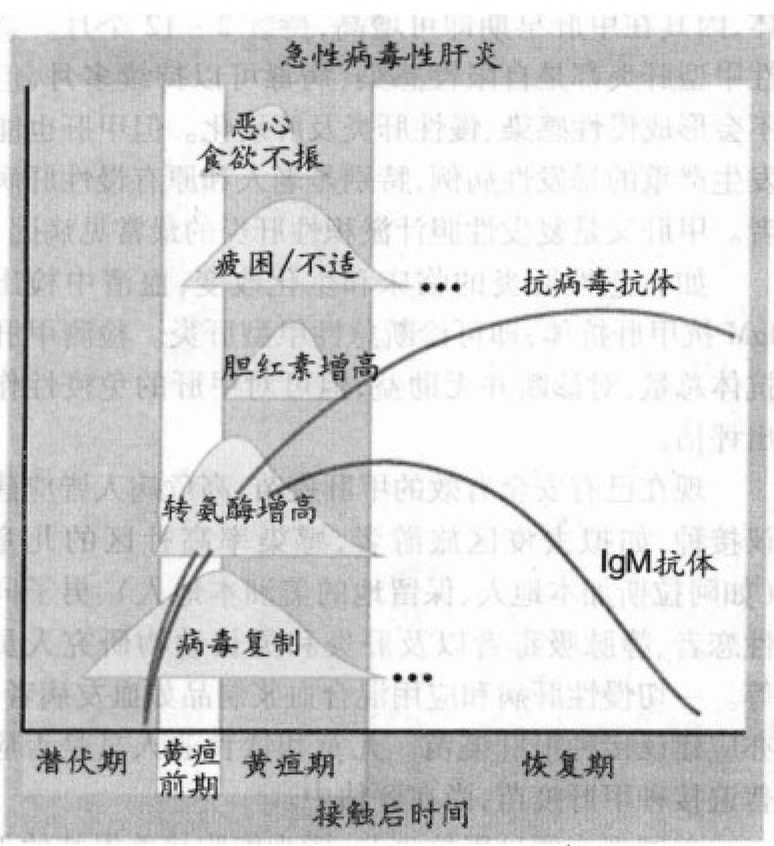



**图151-1** 急性病毒性肝炎的典型病程经过。

## 临床表现

急性肝炎病程经过差异至大,从短暂的无症状感染至严重或暴发性病变皆可见到。病变可能是自限性的,终能消失,亦可取复发经过,或转为慢性感染。临床经过典型的急性可消散性肝炎(图151-1),**潜伏期**2~20周不等,主要决定于病毒的病原学情况和接触的病毒量。在此期间,病毒虽能由血中检出,但血清转氨酶和胆红素则仍正常,亦无抗体检出。

**黄疸前期**以不适、疲困、食欲不振和右上腹部隐痛的出现为标示。病毒的特异性抗体,一般在此期首现,通常持续3~10日。亚临床型和无黄疸型急性肝炎即以此期毕其全程。病毒效价一般以此期最高,血清淀粉酶水平亦开始增高。出现黑尿,即为**黄疸期**的开始,此时出现黄疸,疲困及恶心症状加剧。急性病毒性肝炎很少是在黄疸出现前作出正确诊断的。如黄疸甚重,大便颜色变淡,并可发生瘙痒。食欲不振、味觉倒错、体重减轻(可达20磅)等亦可有之。

查体一般可见黄疸和肝区压痛。较重病例则有肝脾大。

血清胆红素水平(总量和直接型)增高,转氨酶水平一般在正常上限10倍以上,至少初期如此。至有症状的黄疸期,血清和肝中肝炎病毒水平已开始下降。

临床病程不一。一般持续1~3周。恢复期首先表现为食欲恢复,同时血清胆红素和转氨酶增高也开始消退,病毒亦被清除。但恢复期可能要延续很久,体能和精力才能完全恢复。中和抗体一般在黄疸期出现,至恢复期增长更高。

急性病毒性肝炎的并发症包括慢性感染、复发性或胆汁淤积性肝炎、肝外综合征等。慢性肝炎(第152章)一般指病程至少6月以上的肝炎,约5%乙肝和75%丙肝的成年患者最终转为慢性肝炎。乙型、丙型、丁型肝炎如症状发生后病毒血症(viremia)持续3月以上,即可肯定为慢性。

显症性急性肝炎病人中,约1%~2%发生急性肝衰竭或为暴发性肝炎,可能以乙型和丁型肝炎最为常见,丙肝最少。有肝性脑病发生,即称"**暴发性**",但其初期症状(人格改变、侵袭性行为、睡眠类型异常)可能隐晦或被误解。急性肝衰竭时最可靠的预后指标是凝血酶原时间延长程度。其他提示预后不良的迹象是黄疸加深、腹水和肝脏缩小。但血清转氨酶水平和病毒效价则预后意义不大,常随肝衰竭的加剧而减低。

有些急性肝炎病人出现胆汁淤积型病变,黄疸和瘙痒持续甚久而起伏不定。患者可能经历一次以上临床复发。黄疸虽甚显著,病人仍可能自觉相对好转。胆汁淤积性肝炎一般皆为良性,终能消失。

约10%~20%病人在急性肝炎黄疸前期,发生血清病样综合征,如皮疹、荨麻疹、关节痛、发热等,可以不同组合出现。这种免疫复合体样症候每被误作其他病症,直至黄疸出现,此时发热、荨麻疹及关节痛等亦迅速消失。急性肝炎的其他肝外症候皆不常见,包括剧烈头痛、脑炎、无菌性脑膜炎、惊厥发作、急性上行性弛缓性麻痹、肾病综合征、血清阴性关节炎等。

急性病毒性肝炎时,肝组织学表现为广泛性肝实质炎症和斑点性坏死。炎症细胞以淋巴、巨噬和组织细胞为主。但无纤维化。急性期肝炎抗原免疫组化染色常为阴性,5种急性肝炎病毒皆无可靠特征可资鉴别。由于血清学试验一般即可诊断,故对急性肝炎不推荐肝活检,除非诊断存疑又需做出治疗决定。

## 一般治疗

各型急性病毒性肝炎虽皆无特异疗法,但有些非

特异治疗建议,是对所有病例适用的。已有症状和黄疸的病人,应建议卧床休息和注意营养。恢复期前,不应饮酒。性接触亦应在性伴侣取得预防后。甲肝的所有家庭接触者都应给予免疫球蛋白,启动甲肝预防接种甚为适宜。乙肝患者的家属都应预防接种;近期性接触者尚须给予乙肝免疫球蛋白。如有任何暴发性肝衰竭症候(凝血酶原时间延长、人格改变、神志混浊),应迅速作好肝移植的有关检查,以备不时之需(第157章)。严重急性病毒性肝炎病人,肝移植治疗能否成功,常决定于及早作出妥善安排,有经验丰富的医疗班子,关注和处理临床各项具体问题。急性肝炎的随访亦须充分,直至获悉病情消失,特别是对丙肝患者。最后也是很重要的一点是:急性肝炎一旦确诊,应尽快上报当地和州的卫生部门。

## 甲型肝炎

甲型肝炎病毒(HAV)是一种小RNA病毒,为小核糖核酸病毒科(family *Picornaviridae*)、肝炎病毒属(genus *Hepatovirus*)。病毒基因组长7.5 kb,有一个大的开放读框(open-reading frame),为一种多蛋白(polyprotein)编码,此蛋白兼具有结构和无结构组分。病毒复制主要在肝,在肝细胞原浆中组合为一27 nm颗粒,有一RNA基因组和外壳蛋白(HAVAg)。病毒被排入胆汁,其次是进入血清。潜伏期和症状初期,病毒效价以粪中最高(每克$10^6$~$10^{10}$基因组)。

甲型肝炎为高度传染性,主要由粪-口途径传播,特别是在卫生条件不良时。甲肝已成为美国急性肝炎中最常见的一种,但主要为散发而非流行性。追索甲肝病例的来源,发现大多是人际直接接触,其次是粪便对食物或水的污染。品尝来自污染水体中的贝类,虽是人们熟知的甲肝感染途径,但实不常见。由于输血和混合血浆制品所致甲肝传播的罕见案例,亦有报道。甲肝的高危群体是:到发展中国家的旅游者,日托中心的孩子(及其父母),性放纵的男子同性恋者,静脉吸毒者,应用血浆制品的血友病者以及公众院所人员等。

典型急性甲肝的临床经过(图151-2),始于潜伏期,此期一般15~45日(平均25日)。感染甲肝的成人,70%皆有黄疸,儿童百分数较低。所有感染者都有甲肝抗体(抗HAV),症状出现前不久即可检出,以后增长甚高,持续终生。因此发现抗HAV,可能提示既往感染和免疫,也可能是正在发生的急性甲型肝炎。诊断急性甲型肝炎,可检测IgM特异性HAV抗体,因其在甲肝早期即可增高,持续2~12个月。急性甲型肝炎都是自限性感染,病毒可以持续多月,但不会形成慢性感染、慢性肝炎及肝硬化。但甲肝也能发生严重的暴发性病例,特别是老人和原有慢性肝病者。甲肝又是复发性胆汁淤积性肝炎的最常见病因。

如有急性肝炎的临床和生化改变,血清中检出IgM抗甲肝抗体,即可诊断急性甲型肝炎。检测甲肝抗体总量,对诊断并无助益,但可对甲肝的免疫性作出评估。

现在已有安全有效的甲肝疫苗,高危病人皆应建议接种,如拟去疫区旅游者,感染率高社区的儿童(如阿拉斯加本地人、保留地的美洲本地人)、男子同性恋者、静脉吸毒者以及肝炎和灵长动物研究人员等。一切慢性肝病和应用混合血浆制品如血友病者,亦应建议接种甲肝疫苗。儿童和饮食业人员是否应普遍接种甲肝疫苗,尚在评估中。

美国现有两种甲抗疫苗,皆为细胞培养提纯的灭活甲肝抗原。一种商名"Havrix"(费城GlaxoSmithKline公司产品),成人剂量1440单位(1.0 mL),注射2剂,间隔6~12月;儿童(2~18岁)剂量720单位(0.5 mL)。另一商名Vaqta(西点Merck公司产品),成人剂量50单位(1.0 mL),注射2剂,间隔至少6月;儿童(2~17岁)剂量25单位(0.5 mL)。甲肝和乙肝联合疫苗现亦推出(商品名为Twinrix,GlaxoSmithKline公司出品),推荐用于需对甲、乙二型肝炎免疫的成人,注射3剂,分别于第0,1,6个月时注射。甲肝疫苗安全记录殊佳,接种者严重并发症发生率<0.1%。接种后血清转化率>90%,但老人和慢性肝病者较低。虽然如此,目前认为尚无需对甲肝抗体进行随访测试,亦无需后期强化接种(late-booster inoculation)。

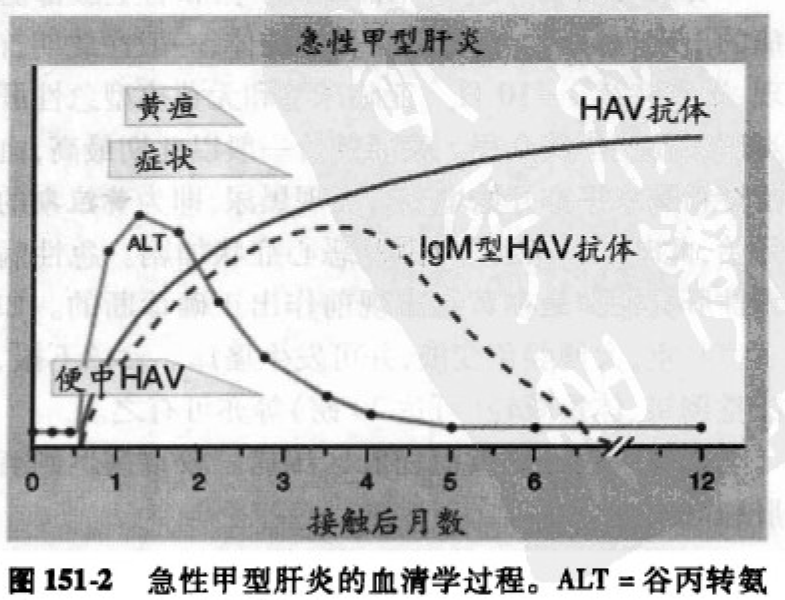



**图151-2** 急性甲型肝炎的血清学过程。ALT=谷丙转氨酶;HAV=甲型肝炎病毒。

对急性甲型肝炎病人的家属和亲密接触者,仍应以免疫球蛋白作接触后预防。成人剂量为2 mL,儿童0.02 mL/kg,接触后2周内肌注。还可同时接种甲肝疫苗。

甲型肝炎尚无特异疗法可使病程缩短或病情减轻。处理重点应放在接触者的预防上。暴发性肝炎应早为安排,因可能需做肝移植(第157章)。

## 乙型肝炎

乙肝病毒(HBV)为双壳包膜DNA病毒,列肝脱氧核糖核酸病毒科(family *Hepadnaviridae*),正肝脱氧核糖核酸病毒属(genus *Orthohepadnavirus*)。病毒基因组由部分双链DNA构成,长3.2 kb,有4个部分重合的开放读框,为乙肝表面抗原(*S*基因:HBsAg)、乙肝核心抗原(*C*基因:HBcAg)、乙肝病毒聚合酶(*P*基因)和似有反式激活(transactivating)作用的一种小蛋白(*X*基因:HBxAg)等基因编码。*S*基因有3个起始密码子,能产生3种不同大小的HBsAg(小、中、大*S*)。*C*基因有两个起始密码子,能产生两种抗原性不同的产物:即HBcAg和HBeAg,前者一直在肝细胞内,以后作为核心颗粒,进入乙肝病毒体;后者则以可溶性小蛋白释入血清。乙肝病毒只感染人类和高等类人猿(无尾猿,apes),复制主要在肝细胞,其次可能也在胰、骨髓和脾中干细胞。急或慢性感染时,病人血清中有大量HBsAg,大多以不完整的20 nm病毒样球形和管形颗粒出现。完整的病毒体为双壳颗粒,即HBsAg外壳和HBcAg内核壳,活性聚合酶(active polymerase)则与单个双链HBV DNA分子相连。血清中大量生成HBV的人,一般也会产生HBeAg,故使后者成为提示病毒高度复制的替代指标。

乙型肝炎主要通过胃肠道外途径和亲密人际接触传播。世界很多地区都有此病的区域性流行,包括东南亚、中国、密克罗尼西亚群岛和撒哈拉以南非洲。印度次大陆和中东亦有程度较轻的流行。在美国,乙肝是居第二位的急性肝炎,群体中慢性感染率约0.5%。追溯乙肝感染来源,发现成人病例大多由于性和胃肠道外接触。吸毒者(静脉吸毒)以及性伴侣甚多的异性恋者和男子同性恋者,乙肝感染甚为常见。由于建立了对供血者的HBsAg和HBcAg抗体及HBc抗体的常规筛检制度,故因输血和血浆制品而遭乙肝感染的情况已很少见。乙肝的母婴传播是另一重要传播方式,不仅在乙肝地方性流行区如此,美国来自疫区的移民中亦有此情形。因此现在主张对孕妇常规筛检,对新生儿进行预防性保护。乙肝也能在家庭内传播,但其传播方式仍未充分认识。

急性自限性乙型肝炎的典型病程(图151-3),始于为时30~150日(平均75日)的潜伏期。潜伏期中血清已能检出HBsAg、HBeAg和HBV DNA,并增至高效价,病毒数则可增达$10^8 \sim 10^{11}$(病毒体)/mL。到症状出现时,HBc抗体增长,血清转氨酶亦增高。约1/3成人乙肝病例出现黄疸,儿童较少。一般在病情出现时HBV DNA和HBeAg即开始下降,而当临床病情发展至高峰时,可能已不复检出。恢复期HBeAg消失数周至数月后,HBsAg已不能检出,HBs抗体则趋增高。HBs抗体是与免疫有关的长期存在的抗体。

有急性肝炎临床和生化改变的病人,如血清检出HBsAg,即可诊断急性乙型肝炎。但慢性乙型肝炎和带病毒者亦可有HBsAg出现,患者还可能伴有急性甲型或丁型肝炎的重复感染。因此加测IgM HBc抗体甚有助益,因为这种抗体增高甚早,病后6~12月内即可消失。检查HBeAg、HBe抗体、HBV DNA和HBs抗体,对乙型肝炎的诊断虽无作用,但在预后评估上则可能甚有意义。症状发生6周后,HBV DNA及(或)HBeAg仍保持阳性,可能已发生慢性乙型肝炎。因此HBeAg和HBV DNA消失,是血清学检查的有利征兆。同样,HBsAg消失和HBs抗体出现则表明恢复期的到来。

感染HBV的成人,约2%~7%发生慢性乙型肝炎(第152章)。男子和免疫抑制者较多。慢性感染风险还与年龄相关:新生儿感染HBV,90%发生慢性感染,婴儿为30%,而成人不到10%。慢性乙型肝炎

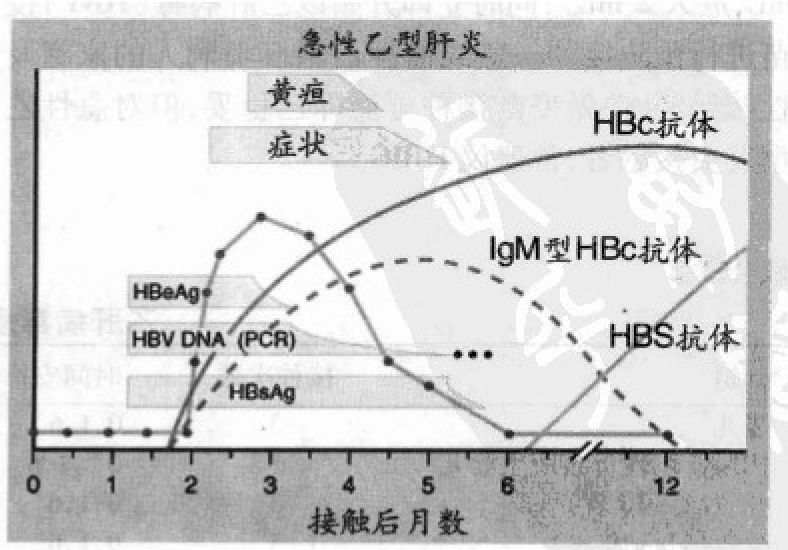



**图151-3** 急性乙型肝炎的血清学过程。HBc=乙型肝炎核心;HBeAg=乙型肝炎e抗原;HBs=乙型肝炎表面;HBsAg=乙型肝炎表面抗原;HBV=乙型肝炎病毒;PCR=聚合酶链反应。

是美国肝硬化(第156章)的第三或第四位最常见病因,也是肝癌(第202章)的重要原因。

乙型肝炎还是暴发性肝炎的重要原因。急性乙型肝炎后果严重,与以下因素相关:高龄,女性,可能还与某些病毒株有关。有些变异型 HBV,由于病毒基因组前核心区突变,不能产生 HBeAg,这些前核心或 HBeAg 阴性突变体,与非典型急性和慢性乙型肝炎有关,而有几组重型即暴发性乙型肝炎则与 HBeAg 阴性病毒感染相关。

现在主张所有新生儿和儿童都应注射乙肝疫苗。成人亦应如此,特别是获得乙肝的高危人群。美国现有两种乙肝疫苗,都是利用酿酒酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*)表达的克隆化 HBV *S* 基因,以重组技术制备的。成人建议注射3剂,每次1.0 mL,即 SmithKlineKline 公司"Energix-B" 20 μg,或 Merck 公司"Recombivax-HB" 10 μg,三角肌处注入,时间为第0,1,6个月。新生儿、儿童和少年剂量较小(表151-2)。血清转化率成人可达80%以上,但吸烟者、肥胖和老人以及免疫功能缺陷者可能较差,剂量和注射次数可能皆须酌为增加。接种前亦无需先对 HBs 抗体之有无进行筛检,除非是属于高危群体的成人(静脉吸毒及男子同性恋者)。接种后亦无需常规测试 HBs 抗体以确定血清转化,除非是对继续接触感染风险较大的人。目前也不主张再予强化剂,但对 HBs 抗体效价已降至保护性水平(10 IU/mL)以下的高危人士,强化接种可能还是稳妥的。

与急或慢性乙型肝炎病人有过胃肠道外接触的新生儿和病人,应以乙肝免疫球蛋白(HBIG)做接触后预防。接触后应尽快注射1剂 HBIG(新生儿0.5 mL,成人2 mL),同时立即开始以乙肝病毒(HBV)疫苗进行预防接种。急或慢性乙型肝炎病人的家庭及性接触者,单做疫苗接种可能即已稳妥,但对急性乙型肝炎接触者,常建议 HBIG。

没有证据表明:以干扰素-α 或抗病毒药早期治疗急性乙型肝炎,能使转为慢性的概率减低,或使恢复加速。所幸大多数急性黄疸性乙型肝炎病人都能恢复,不留损伤或转为慢性肝炎。因此乙型肝炎的处理应侧重于不使肝脏再受损伤和对接触者的预防。3~6个月后,应对病人再事随访,复查 HBsAg 和 ALT,以确定是否已发生慢性乙型肝炎(第152章)。

## 丙型肝炎

丙型肝炎病毒是 RNA 病毒,为黄病毒科(family *Flaviridae*)、肝病毒属(genus *Hepacivirus*)。最初是由分子技术鉴定的,尚未被目击。循环中丙肝病毒(HCV)可能是以双壳包膜病毒形式出现的,直径50~60 nm。基因组是正链 RNA 分子,长9.6 kb,有一大的开放读框,为一大聚合蛋白编码,破译后修饰为3条结构和数条非结构多肽(non-structural polypeptides)。结构蛋白包括两种高度变异性的包膜抗原(E1 和 E2),和一相对保守的核壳蛋白(C)。HCV 主要在肝中复制,急或慢性感染时血清中测得的效价为 $10^5$~$10^7$(病毒体)/mL。

丙型肝炎主要由胃肠道外途径播散,因此涉险最高的是静脉吸毒和多次胃肠道外接触的人。丙肝也能由性传播,但不常见。对慢性丙型肝炎病人的配偶和性伴侣所作前瞻性随访证明:性传播风险甚小(每年性接触受染率<1%)。母婴传播约5%,一般是血清 HCV DNA 水平高的母亲所生婴儿。丙肝的其他可能来源还有意外针刺伤、重复使用的针头和注射器污染或消毒不够,以及共用麦秆吸入可卡因等。自对血液常规筛检 HCV 抗体以来,输血后丙型肝炎已甚罕见。加之对血浆制品灭活技术的应用,使得由浓缩克隆化因子传播丙型肝炎的事例亦鲜有之。但是过去由这些途径获致感染的慢性丙型肝炎病人,现仍大

**表 151-2**

**乙肝病毒疫苗建议接种法**

| 分组 | 接种次数 | 时间安排(月) | Recombivax-HB | Energix-B |
|---|---|---|---|---|
| 婴儿 | 3 | 0,1,6 | 5.0μg(0.5 mL) | 10 μg(0.5 mL) |
| HBsAg 阳性母亲所生婴儿 | 3 | 0*,1,6 | 5.0 μg(0.5 mL) | 10 μg(0.5 mL) |
| 儿童(1~10岁) | 3 | 0,1,6 | 5.0 μg(0.25 mL) | 10 μg(0.5 mL) |
| 少年(11~19岁) | 3 | 0,1,6 | 5.0 μg(0.5 mL) | 20 μg(1.0 mL) |
| 成人 | 3 | 0,1,6 | 10 μg(1.0 mL) | 20 μg(1.0 mL) |
| 透析中成人† | 4 | 0,1,2,6 | 40 μg(1.0 mL) | 40 μg(2.0 mL) |

* HBIG 及初次预防接种应在出生后12小时内给予。

† 有一种透析配方中有 Recombivax HB 40 μg/mL;Energix-B 须注射2剂,每剂1.0 mL,使剂量达到40 μg。

有人在。目前对急性丙型肝炎的研究表明:60%以上病例是静脉吸毒引起的,15%~20%为性接触(常为多个性伴侣),只有很少一部分来自母婴传播、针刺意外和医源性。还有约10%病例无可能接触史,仍属原因不明。

急性丙型肝炎的临床过程(图151-4),是由历时15~120日(平均50日)的潜伏期开始的。在此期间(一般在接触感染后1~2周内),即能以敏感方法(如反转录聚合酶链反应〈PCR〉法)从血清中检测到HCV RNA。以后在本病整个临床过程中,HCV RNA都会持续存在。HCV抗体(抗HCV)在急性丙型肝炎病程中出现较迟,在症状出现和血清转氨酶增高时可能尚无此物检出。如肝炎为自限性,则血清中HCV RNA很快即不能测得,在这种情况下HCV抗体一般亦为量甚少,最终也会降到不能测得的水平。

急性丙型肝炎的主要并发症是发生慢性肝炎。从这点来说,图151-4中描绘的临床过程是不典型的,因为丙型肝炎70%都不会消失,而是发展为慢性感染(第152章)。此时HCV RNA仍能检出,转氨酶一般仍保持增高,但常有波动。有些病人虽有病毒血症,转氨酶水平则已正常。其他并发症如发生免疫复合体现象(immune complex phenomena)和隐球蛋白血症(cryoglobulinemia),不过这些更多是慢性病时的表现。丙肝所致暴发性肝炎罕见,几项有关急性肝衰竭的大系列调查,尚无一例追究为丙型肝炎。

诊断急性丙型肝炎,一般是依据急性肝炎的临床和生化征象,并在血清中检出丙肝病毒(HCV)抗体。但有些病人要到起病数周或数月后,才能检出HCV抗体,因此应在恢复期复查HCV抗体,或做HCV RNA特异试验,庶不致把血清学标志检查皆为阴性

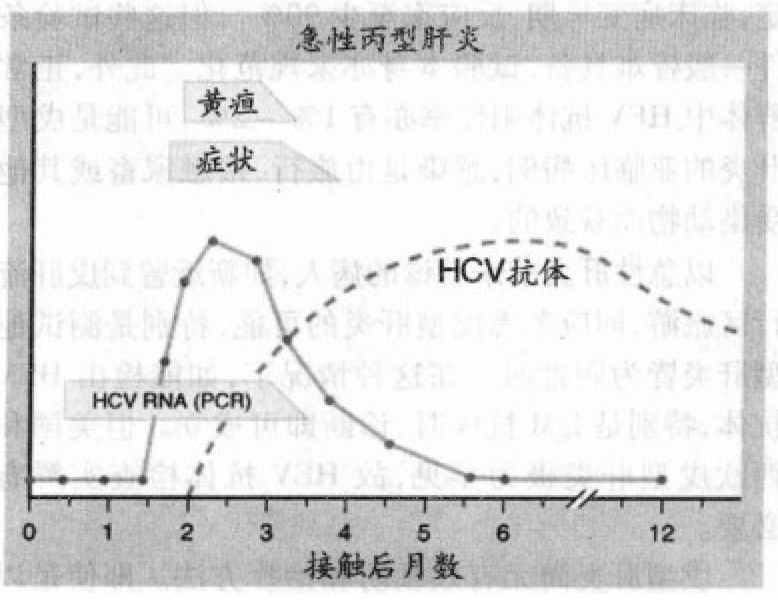



**图151-4** 急性丙型肝炎的血清学过程。HCV=丙型肝炎病毒;PCR=聚合酶链反应。

的病人诊断为急性丙型肝炎。至少有一种HCV RNA商品试剂已获准上市,只要拷贝数>100/mL,即能检出。定量测定HCV RNA水平的试验亦已推出,但是测定病毒水平对临床诊断或监护丙型肝炎无何意义。

目前除避免高风险行为和正确应用普遍性防范措施外,对丙型肝炎尚无预防良策。静脉吸毒是现时新发丙肝的最常见原因。因此,针头交换方案和吸毒风险包括可卡因吸入和器材重复使用等教育,皆甚重要。

意外针刺接触可能是预防传播中最常见的问题。目前对这种情况既不主张应用免疫球蛋白,也不推荐抗病毒药或干扰素的先期肃清疗法(pre-emptive therapy)。以转氨酶水平、HCV RNA和HCV抗体检查进行监测甚为合适,可以做到早期干预和治疗。

聚乙烯二醇化干扰素-α(pegylated inferferon-α)和利巴韦林(ribavirin)治疗慢性丙型肝炎的功效已被证明(第152章),可使半数以上病例的病毒被持久清除,病变消失。但急性感染期间的治疗作用仍待澄清。因为60%~70%急性病患者将发展为慢性感染,因此有长期治疗的问题发生。据德国一项多中心协作研究,以常规干扰素-α治疗24周,95%以上急性丙型肝炎病人病变消失,HCV RNA持续消失。这项研究虽无对照组,但对单独应用干扰素的高效性提示早期治疗预防慢性丙肝,极为有效。但在哪些病人应予治疗以及可能更重要的何时开始治疗上,这项研究无何帮助。培格干扰素(聚乙烯二醇干扰素)(peginterferon)还是常规干扰素以及利巴韦林的应用问题,仍未解决。在取得更多资料前,主要只能根据天然史研究和对慢性丙型肝炎的治疗经验,提出治疗建议。对急性丙型肝炎进行治疗是应该的,但最好推迟到起病2~4月后再予论治,以确定该病是否自限性。如仍有HCV RNA检出,可以培格干扰素α-2a(180 μg)或干扰素α-2b(1.5 μg/kg)治疗,每周1次,共24周。利巴韦林和HCV基因型测定在指导治疗上有何作用,现正研究中(第152章)。

## 丁型肝炎

丁型肝炎病毒是一种独特的RNA病毒,须有乙肝病毒存在才能复制。病毒基因组为短链(1.7 kb)的环状单链RNA分子,只有1个框架(可读框)和一高度保守的非转译区(non-translated region),而与类

病毒的自我复制元件(self-replicating element)相似。单一框架为δ抗原编码,RNA编制(editing)能改变分子大小,从而产生195氨基酸的小δ抗原或214氨基酸的大δ抗原。小δ抗原促使HDV RNA复制,大δ抗原则促使病毒组装,而以成熟的36 nm δ病毒颗粒进入血清。

丁型肝炎与乙肝连锁,故其流行病学情况亦与乙肝相似。丁型肝炎可由胃肠道外也可由性途径传播。乙肝慢性携带者和屡有胃肠道外接触的人,风险最大。美国和西欧的丁型肝炎最常见于静脉吸毒者,以及对供血员进行常规筛检前的接受血制品者(包括血友病和镰状细胞贫血病人)。丁型肝炎地方性流行于亚马逊河流域和中非,欧洲和地中海(包括意大利南部和希腊)以及东欧一些国家亦常见。

丁型肝炎有两种临床形式,即**共同感染**(co-infection)和**双重感染**(superinfection)。前者是指同时发生急性丁型肝炎和急性乙型肝炎病毒感染。临床表现有如急性乙型肝炎,但在丁型病毒复制时转氨酶可能再次增高。有急性肝炎临床症候的病人,如由血清检出HBsAg、HDV抗体和IgM HBc抗体,即可诊断急性δ共同感染。HDV抗体免疫试剂已有商品供应,质量可靠,但抗体可能要到后期才会出现。故疑有丁型肝炎的病人,恢复期应再复查HDV抗体。

急性丁型双重感染是指HBsAg慢性携带者发生的HDV感染。如有急性肝炎临床症候,而由血清检出HBsAg和HDV抗体,但无IgM HBc抗体,即可诊断急性丁型双重感染。HDV双重感染比共同感染多,更易发生慢性丁型肝炎。其他有助于HDV感染进展的诊断试验有血清HDV RNA(由PCR法检测)和HDV抗原(由免疫印迹法〈immunoblot〉测定),但二者目前皆属实验研究性项目,尚未规范法。肝活检时免疫组化染色,亦可检出δ抗原。

丁型肝炎病情常比单独乙型肝炎时严重,更易发生暴发性肝炎,也更易导致重型慢性肝炎而终致肝硬化。急性丁型肝炎尚无特异疗法。所幸急性共同感染大多都能消失;双重感染时,一旦确定已有慢性丁型肝炎发生,即应治疗。

预防乙型肝炎,即能防止丁型肝炎的发生。鉴于丁型肝炎的严重性,凡有此症流行处,皆应常规接种乙肝疫苗。遗憾的是对已属HBsAg携带者,尚无法对丁型肝炎进行预防,只有强调避免进一步接触。

## 戊型肝炎

戊型肝炎病毒(HEV)是无包膜单链小RNA病毒,可能为杯状病毒科(family *Caliciviridae*)杯状病毒属(genus *Calivirus*)。病毒基因组长7.5 kb,为3个开放读框(ORF)编码,ORF 1为病毒复制的非结构蛋白编码,ORF 2为壳蛋白(HEV抗原)编码,ORF 3为一功能不详的短蛋白编码。急性感染期间,能由肝细胞中检出HEV及其抗原。但在本病潜伏期,由大便检出的病毒水平最高。类似HEV的病毒还有其他种株发现,从家养猪中发现的毒株对人类可能有传染性。

世界欠发达地区的流行性和地方性"非甲非乙"型肝炎("non-A, non-B" hepatitis)就是戊型肝炎引起的。印度、巴基斯坦、中国、中非、北非和中美都有大规模暴发性流行的报道。据印度和埃及研究,散发性急性肝炎中,很大一部分都是戊型肝炎。但在美国和西欧,戊型肝炎极为罕见,多数病例都是"输入"的,或为带来类似病毒的猪、鼠蔓延而来。戊型肝炎是由粪-口途径传播,多数病例都能追踪到在卫生条件不良的情况下与污染水源接触的历史。戊型肝炎的传染性似低于甲型肝炎和他型"传染性"肝炎,继发病例亦鲜有之。

戊型肝炎的临床经过亦与它型肝炎相似。潜伏期15~60日(平均35日)。病情多为"胆汁淤积"性,胆红素及碱性磷酸酶增高明显。戊肝病情也常比他型流行性黄疸更重,死亡率1%~2%,孕妇发生急性肝衰竭者尤多。潜伏期和症状初期,大便和肝中都能检出戊肝病毒体及抗原,但这些试验尚难用于诊断。现已开发出HEV IgM和IgG抗体的酶联免疫测定,临床病变早期,反应率至少90%。但这些试验条件一般皆难具备,试验本身亦未规范化。此外,正常群体中HEV抗体阳性率亦有1%~2%,可能是戊型肝炎的亚临床病例,感染是由旅行、接触家畜或其他受染动物而获致的。

以急性肝炎前来就诊的病人,如新近曾到戊肝流行区旅游,即应考虑戊型肝炎的可能,特别是测试他型肝炎皆为阴性时。在这种情况下,如能检出HEV抗体,特别是IgM抗体时,诊断即可成立。但美国和西欧戊型肝炎极为罕见,故HEV抗体检查实鲜有必要。

戊型肝炎尚无有效预防和治疗方法。即使是以戊肝高发群体的血浆制备免疫球蛋白,似亦无效。尚无特异治疗方法作过评估。拟去戊型肝炎流行区旅

表 151-3

急性肝炎的血清学诊断

| 诊断 | 筛检试验 | 补充试验 |
|---|---|---|
| 甲型肝炎 | IgM HAV 抗体 | 无需 |
| 乙型肝炎 | HBsAg,IgM HBc 抗体 | HBeAg,HBe 抗体,HBV DNA |
| 丙型肝炎 | HCV 抗体(EIA 法) | HCV RNA (PCR 法);HCV 抗体(免疫印迹法) |
| 丁型肝炎 | HBsAg | HDV 抗体 |
| 戊型肝炎 | 病史 | HEV 抗体 |
| 单核细胞增多症 | 病史,白细胞分类 | 单斑试验<br>嗜异抗体 |
| 药物性肝炎 | 病史 | |

游者,应注意饮水和未经烹饪的食品。HEV 重组疫苗已有开发,并已在戊肝动物模型中证明有效。HEV 疫苗效验,现亦在地方流行区试验。

## 鉴别诊断

有急性肝炎临床症候的病人,诊断应由周密病史开始(表 151-3),注意危险因素和可能接触、用药(包括草药和非处方药)及饮酒情况,症状的发生和进展,可能提示其他肝病线索,如酒精及胆石等。生化试验如血清胆红素、丙氨酸和天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、白蛋白以及全血细胞计数和凝血酶原时间等,可以说明临床征象是否为急性肝炎的典型表现(转氨酶高而碱性磷酸酶及乳酸脱氢酶正常或微增),还是更像梗阻性黄疸及酒精性肝病。非典型病例须做抗核抗体试验以检查自身免疫性肝炎,性病研究所试验(VDRL)以除外二期梅毒(第 349 章)。如有发热及非典型淋巴细胞增多,应想到单核细胞增多症(第 371 章)。如有溶血,提示 Wilson 病(第 224 章)。有些血清学检查项目,对所有急性肝炎病例的诊断皆有助益,如 IgM HAV 抗体,HBsAg 和(或)IgM HBc 抗体,HCV 抗体等。随访中检查 HDV 抗体及 HCV 抗体,则有助于 δ 肝炎(如有 HBsAg)和丙型肝炎(初查时各型病毒抗体皆阴性)的诊断。

## 非甲 - 戊型肝炎

似为病毒性病因的急性肝炎患者,如未能归入任何已知病毒,即被称为急性非甲、非乙、非丙、非丁、非戊型肝炎或非甲-戊型肝炎。与此病有关的病毒已报道甚多,如副黏病毒(paramyxoviruses)、披盖病毒(togaviruses)、黄病毒(flaviviruses)(GBV-C,G 型肝炎,TT 病毒)等,但无一被证明与此病确有明显联系。据西方国家对急性肝炎所作血清学调查,约 2% ~20% 病例不能归入以上 5 种已知肝炎病毒中的任何一种。为追查非甲 - 戊型肝炎病原而做的动物接种和组织培养,亦无所获。

非甲 - 戊型肝炎的临床症候与已知类型急性肝炎相似。患者大多皆无明显的接触源。输血后甚少发生,而且也不比未输血的对照组发生更多。由于没有病毒性肝炎的典型危险因素,因此有些非甲 - 戊型肝炎可能不是病毒性的,而是环境接触、药物、自身免疫等引起的。

非甲 - 戊型肝炎综合征与急性肝衰竭及再生障碍性贫血(aplastic anemia)特别有关。由它引起的暴发性肝衰竭,比甲肝和乙肝加起来还多,约 30% ~ 40% 病例陷入此境。约 1/3 非甲-戊型肝炎病例发生慢性肝炎,其中少数最终进入肝硬化。

非甲-戊型肝炎由排除法诊断,一般是根据患者有急性肝炎而无 HAV 抗体、HBsAg、HBc 抗体及 HCV 抗体,亦无其他可致急性肝损伤的任何已知病因。检查恢复期血清,则有助于血清转化滞后的丙型肝炎的排除。但 HEV 抗体试验则一般皆无必要,除非患者有到疫区旅游的历史。最重要的是要排除传染性单核细胞增多症和非病毒性急性肝炎样综合征,特别是药物、非处方药、草药、毒素、酒精性肝损伤、急性胆囊炎、自身免疫性肝炎和 Wilson 病等。深入了解药物和毒素接触史,结合腹部超声以除外胆石病,以及抗核抗体和血浆铜蓝蛋白(必要时尿铜)等检查,也都有助于非甲 - 戊型肝炎的充分澄清。

非甲 - 戊型肝炎尚无特异防治方法。现正就本病的病毒性病因进行积极研究,特别是在发生急性肝衰竭和再生障碍性贫血的情况时。

## 推荐阅读

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Mord Mortal Wkly Rep Recomm Rep, 1998, 47: 1 - 33.

美国疾病控制和预防中心(CDC)就急或慢性丙型肝炎的筛查、诊断、治疗和预防提出的建议。

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Commettee on Immunization Practice. Mord Mortal Wkly Rep Recomm, 1999, 48: 1 - 17.

美国疾病控制和预防中心(CDC)为甲肝预防提出的主动与被动免疫法及其理论依据。

Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. Hepatology, 2002, 36 (5 Suppl 1): S21 - S29.

讨论丙型肝炎的病程和转归,强调短期转归好,但发生慢性症候的较多。

Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med, 2001, 345: 1452 - 1457.

干扰素 α-2b 治疗急性丙型肝炎预防慢性感染的报告。

Vinholt Schiodt F, Davern TJ, Obail Shakil A, et al. Viral hepatitis-related acute liver failure. Am J Gastroenterol, 2003, 98: 448 - 453.

与病毒性肝炎有关的急性肝衰竭,目前在美国只占急性肝衰竭病例的1/8;乙型肝炎预后比甲型肝炎更差。

(**王贤才,郭景甫** 译;曾汉英,范懿,王小磊 校)

# 第152章

# 慢性肝炎

Karen L. Lindsay
Jay H. Hoofnagle

## 定义

慢性肝炎(chronic hepatitis)包含几种病变,放在一起讨论,是因为它们都有共同的临床表现,都以慢性坏死性炎症性损伤为特征,并由此隐匿地发展为肝硬化和末期肝病(表152-1)。如有迹象表明肝内损伤进行已达6月以上,即可定为慢性。慢性肝炎的严格定义应由肝细胞坏死和肝内慢性炎症性细胞浸润给出,但通常都可由临床表现及血液检测结果作出诊断。慢性肝炎原因甚多,包括病毒、药物、代谢异常和自身免疫病等。最常见的则是慢性乙型、丙型肝炎和自身免疫性肝炎。另如药物(第150章)和代谢(第154章)性肝病、酒精性脂肪性肝炎(第155章)及非酒精性脂肪性肝炎(第155章)等,也都能引起肝的慢性坏死性炎症性损害。有些病例虽经多方检查,仍未能归入已知任何病因。

## 流行病学

美国一般人口中慢性肝炎的发生率和患病率,尚未充分阐明。据群体调查资料,2.3%美国人血清谷丙转氨酶(ALT)水平增高,血清乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性率为0.2%,丙型肝炎病毒抗体(抗HCV)的反应率为1.8%。当然不是所有ALT增高都是慢性肝炎所致,也不是所有HBsAg阳性或HCV抗体阳性者都有活动性肝病。一个非常合理的估计是:慢性肝炎的全民发生率约2%,但它更多见于高危群体,他们的发生率比一般人口高得多。以乙型肝炎来说,高危群体包括近期世界各流行区(非洲、东欧、东南亚)来美的移民、男子同性恋者和性伴众多的异性恋者、血友病者、肿瘤和肾透析病人以及医务人员等。丙型肝炎的高危群体是1992年以前接受输血或血制品者,静脉吸毒者,医务人员等,多性伴侣者可能也应列入。美国每年死于慢性乙型和丙型肝炎的约10 000~12 000人,另约2000名该病患者因末期肝病而进行肝移植。

## 临床表现

**慢性肝炎**的临床症状特点是轻微和非特异性、间歇性,还有很大一部分病人毫无肝病症状。最常见的症状是疲困,但也可能是间歇性的。有些病人有睡眠障碍或注意力不集中。右上腹部如有疼痛,一般亦甚轻微,且亦为间歇性。实际上,很多病人都是在常规体检时或某一与保健无关的问题接受检查,或作为志愿献血者抽血筛检时,发现肝试验异常而诊断慢性肝炎的。晚期病变或急性加剧时的症状则有恶心、纳差、消瘦、肌肉软弱、瘙痒、黑尿和黄疸等。一旦发生肝硬化,则可有软弱、消瘦、腹胀、浮肿、易显瘀紫、消化道出血、肝性脑病及精神错乱等症候。

慢性肝炎病人的肝病临床病征一般亦甚轻微。最常见的体征是肝压痛。严重及晚期病例尚可发现肝硬化或轻度脾大、蜘蛛痣(图148-1)、掌红斑(图148-2)等。发生肝硬化后,查体尚可发现肌肉消瘦、腹水(图148-3)、浮肿、表皮剥脱或瘀紫、肝臭等。

症状和体征在确定慢性肝炎上虽不是特别有用,但生化和血液学检查结果则是极为可靠的。最典型的是谷丙转氨酶(alanine transaminase,ALT)和天冬

氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平增高而碱性磷酸酶不增高。增高幅度一般在正常上限的1~5倍,ALT水平一般稍高于AST,除非已有肝硬化发生。病情轻微或不活动时,血清转氨酶水平亦可正常,但在急性加剧期间,亦可大为增高,达到急性肝炎的典型范围(正常上限的10~25倍)。虽然肝酶增高幅度与肝活检时所见组织学活性程度可能有很大出入,但一般说来适时监测酶水平,仍不失为病情评估的合理依据。

慢性肝炎病人,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase)和γ-谷酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase)一般都只轻度增高,除非已有肝硬化存在。肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)水平正常。除非病情已甚严重或已达晚期,慢性肝炎病人的血清胆红素和清蛋白水平、凝血酶原时间等仍皆正常。血清直接胆红素水平如有任何增高,或清蛋白水平有何减低,都应考虑病变高度活动或损伤。慢性病毒性肝炎时血清免疫球蛋白水平轻度增高或正常,但慢性自身免疫性肝炎时亦可剧增。血细胞计数正常,如有肝硬化或门脉高压,则白细胞和血小板计数皆可减低。系列检测血小板计数,可能发现慢性肝炎向肝硬化发展的最早临床征兆。

**影像检查**方面超声显像能揭示肝脏大小和质地,有无肿块,评估胆囊和肝内胆管,鉴定脾脏大小以及侧支血管和门静脉血流。但计算体层摄影(CT)和磁共振成像(MRI)则帮助不大,除非已由超声发现异常改变或肿块。

**肝组织学特征**主要为肝斑点性坏死、门管区慢性炎症细胞浸润和不同程度的纤维增生。肝细胞坏死的特征是嗜酸性变性和气胀性变性。坏死为斑点性,遍及肝实质,但以门管区周围最为显著,即所谓"碎片状"坏死("piecemeal" necrosis)或界面肝炎(interfacehepatitis)。肝细胞坏死主要似为编程性死亡(凋亡)过程(apoptosis),与胞毒性淋巴细胞有关。坏死区和窦隙中有慢性炎症性细胞($CD4^+$和$CD8^+$淋巴细胞以及浆细胞、组织细胞和巨噬细胞),但以门管区最为突出。纤维化是在慢性肝炎过程中隐匿发生的,特别是由门管区周围开始。最后纤维化条带把邻近门管区或门管与中心区连接起来,使肝结构变形,导致肝硬化和门脉高压。

肝组织学检查可用于慢性肝炎病情轻重的评估和分期,通过病史、体检和血液试验等作出的诊断,常以此再事确诊。肝组织学检查还可能有助于自身免疫性肝炎的确诊,阐明$\alpha_1$-抗胰蛋白酶缺乏及Wilson病作用。最重要的是,肝组织学检查可以除外其他临床征象偶与慢性肝炎相似,或肝酶水平出现类似增长的病变,如脂肪肝,酒精性肝病(第156章),药物性肝病(第150章),硬化性胆管炎(第158章),铁负荷过重(第225章),静脉闭塞病等。

慢性肝炎的**病变分级**是指以坏死和炎症而言的活动度,它是波动而可逆的。病期则指纤维化已达何程度,有无肝硬化发生。过去认为不可逆期改变,现知通过对乙型(丙型)肝炎以及自身免疫所致慢性肝炎的成功治疗,肝纤维化还是可以逆转的。最常用的分级和分期系统即"组织学活动指数"(HAI):以门脉周围坏死和炎症(0~10)、小叶性坏死和炎症(0~4)、门脉区炎症(0~4)等项总分,表示病变级别或活动性。分期则以纤维化(0~4)和硬化(4)表示。改良组织学活动指数系统把纤维化分为0~6期(Ishak评分),3~4期表示桥接性肝纤维化(bridging hepatic fibrosis),5~6期为不完全和正式肝硬化。

**表 152-1**

| 慢性肝炎的主要病因 |
|---|
| 慢性乙型肝炎 |
| 慢性丁型肝炎 |
| 慢性丙型肝炎 |
| 自身免疫性肝炎 |
| 药物性慢性肝炎 |
| Wilson 病 |
| 隐原性肝炎(非甲~戊型肝炎) |

## 鉴别诊断

引起慢性肝炎的几种病变,临床表现相似,而治疗则各异,故须分别对待。疑为慢性肝炎的病人,应就脂肪肝、酒精性(第155章)和药物性肝病(第150章)以及代谢性肝病(第154章)等细加考量,这不仅是因为它们与引起慢性肝炎的病变相似,而且可能与引起慢性肝炎的病变偕在。在认真了解病史资料,以澄清病毒性肝炎危险因素后,即由特异性和适当血清学试验(表152-2)以明确诊断。再由肝活检和特殊染色进一步落实诊断,评估损伤轻重和病变分级、分期的周密考虑,提出治疗方案。由于在抗病毒及免疫调节疗法方面取得的进展,近年来这些病变的治疗已取得重大进步,预料这种发展势头今后还会保持下去。

**表 152-2**

**慢性肝炎的鉴别诊断**

| 诊断 | 筛检试验 | 确诊试验 | 说明 |
|---|---|---|---|
| 慢性乙型肝炎 | HBsAg | HBV DNA,HBeAg 或肝中 HBcAg | 可用免疫印迹法检查 HCV 抗体以证实抗体反应 |
| 慢性丙型肝炎 | HCV 抗体 | HCV RNA(PCR 法) | |
| 慢性丁型肝炎 | HDV 抗体 | HDV RNA 或肝中 HDV 抗原 | |
| 自身免疫肝炎 | ANA(LKM-1 抗体) | 排除其他病因及临床病型 | IgG 水平增高及皮质类固醇治疗有效提示诊断 |
| 药物性肝病 | 病史 | 如考虑安全可行,必要时再激发 | 最可疑药物如异烟肼,NSAID,甲基多巴,呋喃妥因 |
| Wilson 病 | 血浆铜蓝蛋白 | 尿和肝铜浓度 | 儿童或少年溶血及严重慢性肝炎提示此症 |
| 隐原性 | 排除其他病因 | | 主要鉴别诊断是自身免疫肝炎和药物性肝病 |

ANA = 抗核抗体;HBcAg = 乙肝核心抗原;HBeAg = 乙肝 e 抗原;HBsAg = 乙型肝炎表面抗原;HBV = 乙型肝炎病毒;HCV = 丙型肝炎病毒;HDV = 丁型肝炎病毒;IgG = 免疫球蛋白 G;LKM-1 = 肝肾微粒体 1 抗体;NSAID = 非类固醇抗炎药。

## 慢性乙型肝炎

慢性乙型肝炎是乙肝病毒(HBV)感染引起的,它是一种中等大小的 DNA 病毒,属肝脱氧核糖核酸病毒科(肝 DNA 病毒科)(family *Hepadnaviridae*)(第 151 章)。慢性肝炎病人血清中检出 HBsAg,一般即疑为慢性乙型肝炎,如再由血清检出 HBV DNA 或由肝中检出乙肝核心抗原(HBcAg),即可确诊。大多数慢性乙型肝炎病人血清中还有乙肝 e 抗原(HBeAg),反映病毒复制水平甚高。有些活动性肝病患者,虽有 HBsAg 和高水平 HBV DNA,但血清无 HBeAg。这些病人一般是感染一种突变型乙肝病毒,虽能大肆复制,亦有致病性,但不产生 HBeAg。

在慢性乙型肝炎的典型病程中,HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 在潜伏期即能由血清检出,效价逐渐增高(图 152-1)。接触感染后 30 ~ 150 日(平均潜伏期 75 日)出现症状,此时一般也是病毒达到高峰水平的时期。症状轻微而无特异性,黄疸则鲜有之。实际上,急性感染期间出现黄疸,提示最终恢复的可能性很大。慢性肝炎时,血清 ALT 水平于感染急性期后虽已下降,但仍保持增高态势(约为正常上限的 1 ~ 10 倍)。HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 等仍存在,一般皆保持高水平;症状发生 2 月后仍能检出 HBeAg,提示向慢性演化。HBV DNA 水平一般为 $10^7$ ~ $10^{11}$ 基因组拷贝数/毫升,以杂交技术甚易测得。

在这以后的慢性肝炎历程,差异甚大。有些病人病毒复制仍甚活跃,血清中 HBV DNA 和 HBeAg 水平仍高,肝损伤亦在发展,很快发生肝硬化和末期肝病。有些病人的病情经过则较缓渐,历程数十年,不觉晓间进入肝硬化。但大部分病人的结局都较好,最终自行缓解,如有症状亦可消失,血清转氨酶恢复到正常范围,组织学改变亦有改善。惟缓解前病情常先有一次短暂复燃,急转直下,与此同时 HBV DNA 水平亦大幅下降,血清转化则由 HBeAg 转为 HBe 抗体。不过在血清转化期间,血清仍能检出 HBsAg,水平则稍有减低,HBV DNA 也以低水平存在(一般 < $10^5$ 基因组拷贝数/毫升),而能以敏感测试技术(如聚合酶链反应〈PCR〉)检出。

随着病毒水平的下降和 HBsAg 的消失,病情似走向缓解,提示从慢性乙型肝炎到"灭活"带毒状态("inactive" carrier state)有一过渡期,此时已无临床症状,血清转氨酶水平正常,肝活检亦无活动性病变。但 HBeAg 消失也不都继以病情的持久性消失。有些病人还会再次活化,HBeAg 复现;有些病人则发生 HBV 变异型,虽能有效复制,但已不能产生 HBeAg。这些 HBeAg 阴性的变异型相关性慢性乙型肝炎,病变可甚严重,并常经历多次临床复发。

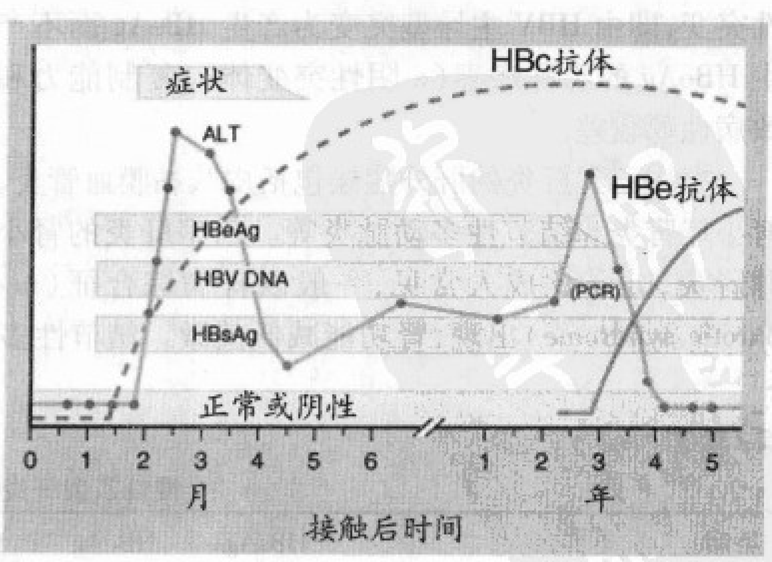



**图 152-1** 慢性乙型肝炎的典型血清学过程。ALT = 谷丙转氨酶;HBcAg = 乙型肝炎核心抗原;HBeAg = 乙型肝炎 e 抗原;HBsAg = 乙型肝炎表面抗原;HBV = 乙型肝炎病毒;PCR = 聚合酶链反应。

慢性乙型肝炎有两大类:典型的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎和较少见的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎。前者血清中有 HBsAg、HBeAg 和高水平 HBV DNA;后者血清中只有 HBsAg 和 HBe 抗体而无 HBeAg。HBeAg 阴性慢性乙型肝炎病人血清中 HBV DNA 水平常为中度或为波动性。这些类型的慢性乙型肝炎应与“灭活”HBsAg 带毒状态鉴别(“灭活”带毒状态亦作“健康”带毒状态,实欠妥)。后者是指血清虽有 HBsAg,但已无活动性肝病及病毒复制(表 152-3)。灭活带毒状态时,常规杂交法已不能由血清检出 HBV DNA(此法敏感度为 $10^6$ 病毒拷贝数/毫升),但如以敏感度更高的 PCR 法检查,则虽灭活带毒状态时亦能从血清检出低水平病毒基因组,提示活性与灭活之别,只是量的差异,而非质的不同。慢性乙型肝炎时的肝损伤及其发生机制,据信是通过免疫学机制造成的,因此病情轻重和经过,并不与血清中病毒水平及肝内抗原表达平行。乙型肝炎时的细胞损伤,据信是由抗原特异性胞毒性 T 细胞介导的,病毒最终清除亦系其作用。胞毒性及其他 T 细胞产生的细胞因子,对肝细胞也有抗病毒作用,可使病毒清除而细胞则不致死亡。急性乙型肝炎向慢性发展,可能由于乙肝抗原未能激起强烈的胞毒性 T 细胞反应。同样,慢性乙型肝炎由 HBeAg 向抗 HBe(e 抗原向 e 抗体)转化,可能也是免疫学机制介导的,这由 HBeAg 消失前不久病情常有短暂再燃一事,亦可得到启示。但病毒因素也能影响结局:有些乙肝病毒(HBV)株,可能致病性强,更易转为慢性,因为它们的免疫原性(免疫生成性)(immunogenic)作用较低,或对 T 细胞袭击的抗拒性较大。此外,血清转化也可能由于自发性突变,即由 HBV 主导型突变为产生 HBsAg 而不产生 HBeAg 的乙肝病毒(e 阴性突变体),复制能力和致病性都较差。

慢性乙型肝炎的肝外症候包括皮肤黏膜血管炎、肾小球肾炎和结节性多动脉炎等。乙型肝炎的肾小球肾炎,儿童比成人常见,一般以肾病综合征(nephrotic syndrome)出现,肾功能减低甚微。结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa)(第 284 章)则主要见于成人,特征为突发性严重高血压、肾脏病变和系统性血管炎(肾、胆囊、肠、脑皆可有动脉炎)。

## 治疗

慢性乙型肝炎的非特异性处理包括一切家庭成员和性接触者的预防接种。应向患者提供乙肝传播方式和防止传播方法的知识。甲肝亦应做预防接种。重要的是乙型肝炎病人除最必要的免疫抑制外,其他药物皆应回避。短程皮质类固醇及癌症化疗后,有发生乙肝严重再燃甚至死亡的记载。

慢性乙型肝炎的规范疗法是 4 ~6 月疗程的 α 干扰素皮下注射,剂量为每日 500 万单位(U),或 1000 万每周 3 次,经此治疗,约 30% ~40% 病人的 HBeAg 和杂交法检查 HBV DNA 皆可消失,约 10% 病人 HBsAg消失。以上是大剂量干扰素治疗,但病人常难以耐受。近来推出的聚乙烯二醇化型干扰素(培格干扰素,peginterferon),由于肾排出减少,故可每周用药 1 次而非每日用药。研究提示此型干扰素对乙型肝炎比常规干扰素更有效,可能取代常规干扰素。聚乙烯二醇化干扰素治疗慢性乙型肝炎的正确用药方案尚未明确,但初步研究显示每周 100 μg(约 1.5 μg/kg)共 24 周,疗效极佳。

血清有 HBsAg 和 HBV DNA 检出、血清转氨酶水平增高的慢性乙型肝炎病人,应予干扰素治疗。但晚期肝硬化、接受实体脏器移植者、免疫抑制病人以及其他重大疾病的患者,干扰素治疗皆在禁忌之列。血清转氨酶正常或接近正常的病人,即使有 HBeAg 存在,亦不宜治疗,主要是因为干扰素对这种情况一般皆无功效。其他影响 α 干扰素对慢性乙型肝炎疗效的,主要相关因素是初期血清转氨酶水平增高、HBV DNA 水平较低和免疫抑制的缺失。启用干扰素治疗前,应对其潜含的效益与风险,对病人详为剖析。干扰素的主要副作用是疲困、肌肉酸痛、发热、抑郁、易

表 152-3

慢性乙型肝炎病毒感染的 3 种类型

| 类型 | HBsAg | HBeAg | HBV DNA*(效价:范围) | 肝中 HBcAg | 慢性肝炎 |
|---|---|---|---|---|---|
| 典型慢性乙型肝炎 | 阳性 | 阳性 | 阳性 $10^7 \sim 10^{11}$ | 阳性(核) | 活动性 |
| HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 | 阳性 | 阴性 | 阳性 $10^5 \sim 10^9$ | 阳性(胞质) | 活动性(复发性) |
| 灭活 HBsAg 带毒状态 | 阳性 | 阴性 | 阳性 $10^1 \sim 10^5$ | 阴性 | 灭活 |

* 指杂交法(敏感度为 $10^6$ 基因组当量/毫升)测试结果的阴性或阳性。效价 $<10^6$ 基因组当量/毫升时,一般须以聚合酶链反应(PCR)法检测。HBcAg = 乙肝核心抗原;HBeAg = 乙肝 e 抗原;HBsAg = 乙肝表面抗原;HBV = 乙肝病毒。

于激惹等，不常见的严重副作用有自杀、精神病、心或肾衰竭、细菌感染、诱导自身免疫病（见慢性丙型肝炎治疗）等。

治疗开始后，HBV DNA 水平常下降。治疗收效好（指因治疗而使 HBeAg 消失）的病人，用药2～3月后，病情再燃，血清 ALT 增高至基线2～3倍，与此同时 HBV DNA 水平亦急转直下，HBeAg 消失。血清转氨酶降至正常，部分病人 HBsAg 消失，一般是在 HBeAg 消失多月至数年后消失的。病变再活化同时转氨酶水平增高、HBeAg 再现及 HBV DNA 增高者偶亦有之。

近来发现：核苷酸同类物口服，对 HBV 有强烈作用，这类药物如拉米夫定（lamivudine）、阿德福韦酯（adefovir dipivoxil）、恩提开韦（entecavir）、克立夫定（clevudine，L-FMAU）等。其中两种即拉米夫定和阿德福韦酯近来已获准在美国应用（见后文）。拉米夫定是3′－硫酸胞苷同类物的阴性对映体（negative enantiomer），主要作用于 HBV 及人类免疫缺陷病毒（HIV）。拉米夫定的建议量是 100 mg/d，疗程1年。治疗开始后，HBV DNA 很快下降4～6 $\log_{10}$单位，3～6月内病毒拷贝数即减至 $10^5$/mL 以下。[●] 长期（≥1年）治疗，约15%～30%病例 HBeAg 可望消失。HBeAg 消失和 HBe 抗体出现，拉米夫定即可停止，一旦取得血清转化，复发即很少见。但多数病人虽在 HBV DNA 和转氨酶上取得改善，HBeAg 仍为阳性。拉米夫定耐受良好，随机试验中，拉米夫定的副作用与安慰剂不相上下。由于无副作用，HBV DNA 和转氨酶水平又有改善，往往使得医生和病人深信尽管 HBeAg 并未消失，仍应无限期持续拉米夫定治疗，以使 HBV 复制长期抑制。慢性乙型肝炎持续拉米夫定治疗取得生化和组织学长期改善的例证，亦有报道。但长期治疗会使很大部分病人的病毒发生耐药性。拉米夫定耐药性表现为 HBV DNA 增高至基线水平，继以血清转氨酶水平的增高。病毒有耐药性的病人，大多带有 HBV 变异体，聚合酶基因保守区氨基酸改变（TMDD 突变为 YIDD 或 YVDD）。YMDD 突变病人，HBV DNA 水平及血清转氨酶一般都比治疗前低，提示突变型 HBV 的复制和致病能力，都已逊于野生型病毒。每年治疗会有20%～30%病人对拉米夫定发生耐药性，因此经过4～5年治疗，2/3以上病人都将获得 HBV 突变株。

阿德福韦酯是核苷酸类似物（*bis*-POM-PMEA），为阿德福韦的前体，以利口服。体外试验阿德福韦对野生型和对拉米夫定耐药的 HBV 株都有效，故已用于拉米夫定耐药病人的治疗。阿德福韦酯单药治疗（日量 10 mg），可使半数以上病人 HBV DNA 明显下降（减幅3～4 $\log_{10}$单位），并继以血清转氨酶水平和肝内组织学的改善。[●] 对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎病人，也作过类似试验，结果使得60%以上病人的血清转氨酶和肝组织学征象都有改善。[●] 但停止治疗一般都会复发，恢复病变活动性。现正试验阿德福韦酯长期疗法，治疗1～2年的研究证明尚无表明病毒耐药的临床及遗传学证据，这对任何抗病毒药来说都是很独特和出乎意料的。随机试验证明阿德福韦每日10 mg 安全可行，副作用与安慰剂不相上下。但剂量更高时则可在治疗6～12月后出现肾毒性（肾小管性酸中毒）。因此阿德福韦剂量必须保持在每日10 mg 或更低，注意监测血清肌酐水平，如比基线水平增高 0.5 mg/dL，就应立即调整剂量，或暂停治疗。已有肾病者阿德福韦酯治疗是否安全，尚未证实。

乙型肝炎时抗病毒治疗尚无明确准则。聚乙烯二醇干扰素＋拉米夫定或拉米夫定＋阿德福韦的联合疗法，与长期药物治疗一起，现正研究中。拉米夫定和阿德福韦很易应用，病人耐受性亦佳。但长期治疗的好处仍待证实，1～2年后是否仍要继续治疗，可能很难决定。停止核苷或核苷类似物，常使 HBV DNA 水平迅速恢复到基线水平。病毒恢复复制，可伴有病情的暂时性加剧，有些病例可甚剧烈，终使数年治疗效益丧失殆尽。拉米夫定耐药性的处理尤为棘手，故如发生耐药性，常以停止治疗为宜。

目前拉米夫定或阿德福韦单药治疗用于经肝活检或临床表现确定为中至重度慢性乙型肝炎的病例。HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎病人，也许首先即以干扰素治疗为宜（常规或培格干扰素皆可）。拉米夫定或阿德福韦治疗则应限于已经1疗程干扰素治疗无效或不能耐受的 HBeAg 阳性病人。由于病毒耐药性发生率甚高，故对典型代偿性 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎病人，治疗不应持续1年以上。拉米夫定或阿德福韦长期治疗应只限于免疫抑制病人和有重病在身（如失代偿性慢性乙型肝炎）的病人。拉米夫定或阿德福韦酯单药治疗，用于 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎病人，可能是合适的，虽然这种治疗的长期功能仍待澄清。拉米夫定耐药病人，应对治疗的必要性再作评估，也许最好是停用该药，改用阿德福韦酯治疗。轻型及病情至微的病人，不应以拉米夫定或阿德福韦治疗。但慢性乙型肝炎及灭活带毒状态者，如需做波动

性或短程免疫抑制或皮质类固醇治疗(如周期性癌症化疗),不在此限。这样的治疗旨在防止肝炎再活化,因其病情可甚严重甚至危及生命。这类病人在免疫抑制疗法期间,应投人拉米夫定(100 mg/d)。今后如有更有效的联合抗病毒疗法推出,有关治疗指征、方案和持续时间等,亦应作出相应调整。

## 慢性丁型肝炎

丁型肝炎是乙肝病毒(HBV)和丁肝病毒(HDV)共同引起的。后者是一种缺陷 RNA 病毒,只能在有 HBsAg 存在的情况下进行有效复制和传播(第 150 章)。丁型肝炎在慢性肝炎中虽是最不常见的一种,但也是最严重的一种。慢性丁型肝炎病人中,约 70% 都将发生肝硬化,发生年龄一般比单患乙型肝炎时更轻。

慢性肝炎病人如血清有 HBsAg,又发现丁肝抗体,一般即可诊断慢性丁型肝炎。进一步确诊是由肝中鉴定 HDV 抗原,或由血清检查 HDV RNA,后者尚属研究性测试项目,临床一般恐难完成。慢性丁型肝炎病人大多只有 HBsAg,而无活动性病毒复制的血清学标志。也就是说,HBeAg 和 HBV DNA 检测皆阴性(至少就杂交法测定而言)。HDV 复制似能抑制 HBV 的复制。

### 治疗

丁型肝炎的治疗甚为困难。长期应用较大剂量 α 干扰素(500 万 ~ 1000 万 u/d 或每周 3 次),可使 1/3 病例血清转氨酶减低,肝组织学改变亦可减轻。但除了在治疗期间取得 HBsAg 阴转的病例外,多数病例停止干扰素治疗时仍将复发。皮质类固醇、拉米夫定(lamivudine)及利巴韦林(ribavirin)皆无助益。有关丁型肝炎的一般性处理原则,与乙型肝炎同。

## 慢性丙型肝炎

慢性丙型肝炎是感染丙肝病毒(HCV)所致,它是一种小 RNA 病毒,分类为黄病毒科(family *Flaviviridae*)肝病毒属(genus *Hepacivirus*)(第 149 章)。血清转氨酶增高或有丙肝危险因素的病人,如检出丙肝抗体(抗 HCV),一般即可诊断慢性丙型肝炎(表 152-4)。检查丙肝抗体,主要为免疫测定法,但有时可出现假阳性反应。亦可以重组免疫印迹法(RIBA)验证 HCV 抗体反应。但确诊丙型肝炎,以选择敏感试验(如逆转录酶 PCR 法)对血清 HCV RNA 进行定性试验为宜。如有丙肝抗体而无 HCV RNA,则可能是已由丙型肝炎恢复,而非持续感染。现有几种商品试剂,可对血清 HCV RNA 进行定量测试,但这些试验都很难规范化。慢性丙型肝炎时,血清病毒定量水平在一定时间内常很稳定,不同病人测得的结果一般都在 $10^3$ ~ $10^7$ IU HCV RNA。治疗前和治疗期间,都应测定 HCV RNA 水平,但除此以外,追踪 HCV RNA 即无何临床意义。

HCV 遗传异质性(genetic heterogeneity)明显,不同分离物间核苷酸变异性 1% ~ 50% 不等。系统分析(phylogenetic analysis)显示 HCV 至少有 6 种不同的基因型(序列差异 15% ~ 30%),不同分离物中单个基因型差异可达 5% ~ 15%,由单一个体分离到的病毒颗粒(virion),常亦相差 1% ~ 5%,即所谓**准种多样性**(quasispecies diversity)现象,丙肝病毒易致慢性感染,可能与此有关。美国最常见基因型是 *1a* 和 *1b*(约 75%),*2a* 和 *2b*(约 15%),*3a*(约 7%)。基因型 *4* 主要见于非洲和中东,美国罕见。基因型 *5* 罕见于南非以外地区,基因型 *6* 罕见于东南亚以外地区。不同基因型感染的临床表现及病情轻重并无差异,但

**表 152-4**

**丙型肝炎血清学标志的意义**

| 丙肝抗体(EIA) | 丙肝抗体(RIBA) | HCV RNA(PCR) | ALT | 意义 |
|---|---|---|---|---|
| 阳性 | 阳性 | 阳性 | 增高 | 急或慢性丙型肝炎 |
| 阳性 | 阳性 | 阳性 | 正常 | 慢性丙型肝炎 |
| 阳性 | 阳性 | 阴性 | 正常 | 丙型肝炎消散 |
| 阳性 | 阴性 | 阴性 | 正常 | EIA 假阳性反应 |

ALT = 谷丙转氨酶;EIA = 酶免疫测定;HCV RNA = 丙型肝炎病毒核糖核酸;PCR = 聚合酶链反应,RIBA = 重组免疫印迹测定。

以干扰素为主的治疗功效则决定于感染的基因型。

丙型肝炎主要由胃肠道外途径传播;最常见的是静脉吸毒以及接受输血(对丙肝抗体进行常规测试的1992年以前)或接受血浆制品(推出灭活技术的1986年以前)。意外针头刺伤亦可感染丙肝,医务人员都面临这样的职业性危险。约10%~30%病人虽经周密关问,仍未能确定感染来源。这些散发病例可能与性接触有关,或为"隐性"胃肠道外途径。丙型肝炎能由性传播,但风险不大,主要见于多性伴侣者。约5%慢性丙型肝炎妇女发生母婴传播。但母乳喂养和分娩类型皆与丙肝传播无关。

慢性丙型肝炎的典型经过(图152-2)是:接触后很快即能测得HCV RNA,此后在整个急性期及其以后,都能检出。约1/3病例急性期有症状,发生黄疸的病例数殆亦如此。转氨酶水平差异甚大,但急性期一般都在正常上限10倍以下。实际上约30%~50%感染者虽有HCV RNA持续存在,血清转氨酶水平仍可下降,并保持在正常范围。但肝活检仍可见到慢性肝炎的改变。丙肝抗体增高稍后于症状出现及谷丙转氨酶的增高。一般皆保持在高效价水平。肾衰竭、免疫抑制和血中丙种球蛋白减低或缺失病人,未必能检测到丙肝抗体。

丙型肝炎的自然病史差异极大。有些病人病情严重,进展不已,数年内即进入肝硬化和末期肝病;有些病人则为良性结果。从急性感染期进行随访的病人(如接受输血或血制品受染后),约55%~85%发生慢性感染,但在最初20年内,发生肝硬化的不过10%~20%。这些病人在最初20年中的丙肝相关性死亡率增长甚微或无。但确诊为慢性丙型肝炎的病人,如初诊时进行前瞻性随访,则将有30%~50%发生肝硬化,发病率和死亡率皆甚可观,并可发展为末期肝病或肝细胞癌,特别是初次肝活检时即已发现肝硬化或严重纤维化的病人。值得注意的是,诊断时病人接受感染的时间可能已达10~20年(指拟定接触后所历时间)。

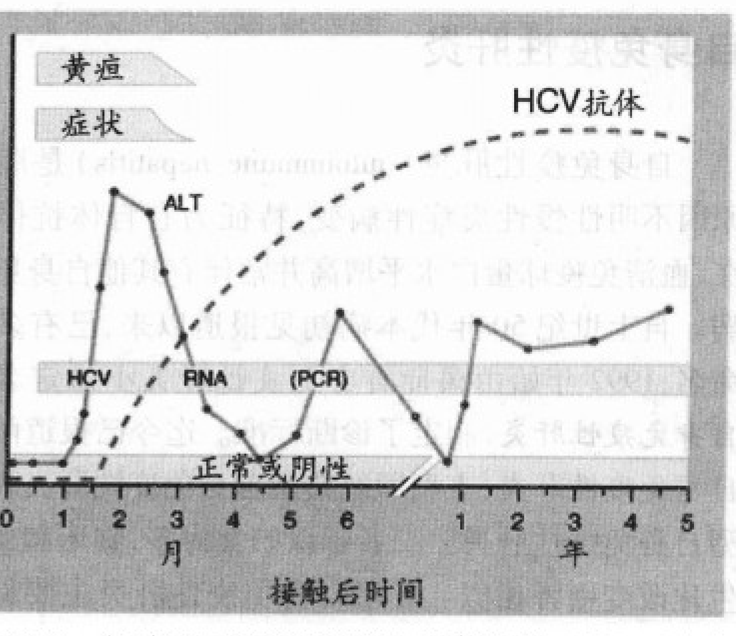



**图152-2** 慢性丙型肝炎的典型血清学过程。HCV=丙型肝炎病毒;ALT=谷丙转氨酶;PCR=聚合酶链反应。

慢性丙型肝炎发生肝硬化的相关危险因素是年龄、男性、饮酒、合并其他肝炎病毒感染等。而与肝细胞癌发生风险增高的相关因素则为肝硬化或晚期纤维化(肝活检时)、年龄、男性、纵酒等。有些回顾性研究指出:干扰素治疗即使病毒学上未见著效,肝癌发生率亦较低。

慢性丙型肝炎时,病毒持续存在和发生肝损伤原因,仍未明了,但胞毒性T淋巴细胞介导的反应也许有重要作用。一般说来,肝损伤度与病毒水平或基因型(genotype)虽无相关性,但似随着病程的延长而增加。虽然如此,也有些病人虽然丙肝感染持续数十年之久,肝活检显示的改变仍极轻微。饮酒及其他肝毒性接触(如铁负荷过重或合并肝炎病毒感染)可使肝损伤加剧。

慢性丙型肝炎的肝外症候包括冷球蛋白血症(cryoglobulinemia,第196章)、肾小球肾炎(第119章)、皮肤黏膜血管炎(第284章)、干燥综合征(sicca syndrome,第282章)、非Hodgkin型B细胞淋巴瘤(第195章)、迟发性皮肤卟啉病(prophyria cutanea tarda,第223章)、扁平苔藓(lichen planus,第474章)等,可能还有纤维肌痛症(fibromyalgia,第289章)。其中冷球蛋白血症是丙型肝炎最常见也是了解最多的并发症,约见于1%成人病例。典型症候为疲困、肌痛、关节痛、皮疹(紫癜、荨麻疹、过敏性血管炎〈leukocytoclastic vasculitis〉)、神经病、肾病(肾小球肾炎)等。实验室检查可见类风湿因子和冷球蛋白(含丙肝抗体及HCV RNA)增高,补体水平减低。冷球蛋白血症严重者,可致末期肾病或严重神经病。

## 治疗

慢性丙型肝炎的处理,应包括为病人提供戒酒咨询和甲型、乙型肝炎预防接种所需检查。丙肝治疗发展迅速,α干扰素(重组及天然)用于慢性乙型肝炎的治疗已有10年以上,但治疗1疗程,总有效率不过10%~20%。α-干扰素与利巴韦林(ribavirin)联合疗法,已使病毒学持久效应率增至35%~45%。培格干扰素和利巴韦林联合疗法(疗程48周)的病毒

学总效应率已达54% ~56%。[8,9]

与联合治疗效益有关的治前因素是病程短,无严重肝纤维化或肝硬化,HCV RNA 水平低,病毒基因型2及3等。病毒学持续效应还与 HCV RNA 早期清除(治疗开始后3个月内)及疗程较长相关。基因型2及3病人,持久效应率为70% ~80%,利巴韦林较低剂量(每日800 mg)、较短疗程(24周)也能达到这样的效率。但在基因型1病人中,48周疗程时获得的持久效应率(40% ~45%),比24周疗程时为高,而要取得最佳效应率,利巴韦林须用至足量(每日1000 ~1200 mg)。

评估慢性丙型肝炎疗效的常用标准是:(1)血清中 HCV RNA 被清除;(2)血清转氨酶水平恢复正常;(3)肝组织学表现改善。其中最能说明疗效的单项终点指标是:经过治疗血清已无 HCV RNA 检出(以可靠而敏感的 PCR 法检测),停药后至少保持6个月以上。因此治后6个月病毒学效验持续不衰,即高度提示长期缓解和病变消失,感染可能已被肃清。

联合治疗下,HCV RNA 水平一般在治疗开始后迅速减低,有效病例不出1 ~3个月即不能检出(图152-3)。治疗结束时,有病毒学效验的病例,血清转氨酶水平大多都已恢复正常。复发病例停药后 HCV RNA 及 ALT 增高均将迅速回潮。无效者 ALT 可能减低并趋正常,但 HCV RNA 仍能检出。另一方面,有些病人治疗期间 HCV RNA 转阴,但转氨酶水平仍高,这些病人常能收到持久效验,停用干扰素时,血清 ALT 水平亦可恢复正常。

目前对以下情况的慢性肝炎病人都应建议治疗:血清有 HCV RNA 检出,血清转氨酶水平增高,肝活检显示慢性肝炎至少已达中度(有纤维化或中度炎症及坏死),无治疗禁忌证。对培格干扰素和利巴韦林联合疗法的禁忌证是:失代偿性肝病,肾衰竭,重度免疫抑制,实体脏器移植,血细胞减少,严重精神病,活跃吸毒者。对利巴韦林治疗禁忌的情况是溶血,贫血,明显冠状动脉或脑血管病,肾功能障碍等。由于利巴韦林有致畸性,因此治疗期间和治后至少6个月内男女病人都应注意避孕。基因型1病人应接受疗程48周的培格干扰素疗法(α-2b 1.5 μg/kg 或 α-2a 180 μg 每周1次),佐以利巴韦林1000 mg(体重 <75 kg 者)或1200 mg(体重 >75 kg 者)。基因型2、3病人能接受培格干扰素24周疗程(剂量与基因型1时相同)及利巴韦林(剂量800 mg/d)治疗。治疗开始前,要先重温干扰素和利巴韦林副作用。干扰素初用

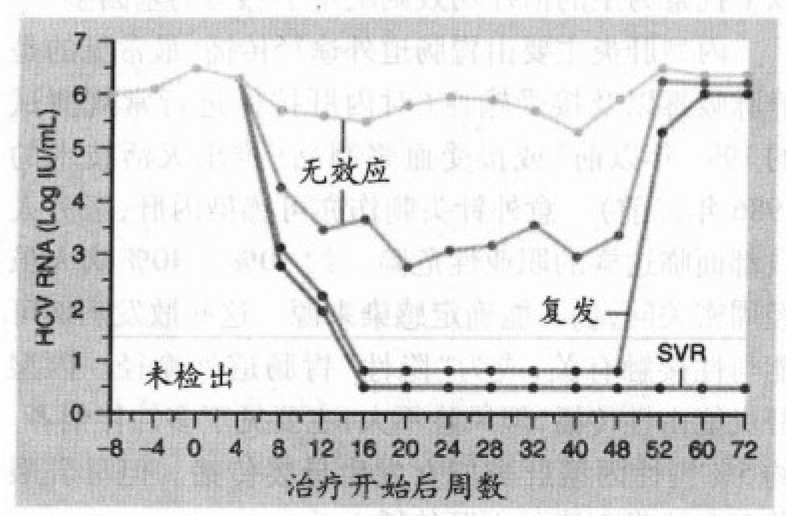



**图152-3** 慢性丙型肝炎48周治疗期间病毒学效应。HCV = 丙型肝炎病毒;SVR = 持续性病毒学效应。

数剂可能出现流感样症候,此后主要副作用是疲困、不适、抑郁、注意力不集中、骨髓抑制等,少数病例可能发生细菌感染和自身免疫病。利巴韦林副作用有剂量相关性溶血(常使血红蛋白水平减低5% ~15%),轻度溶血,鼻充血等。为此常须在治疗中调整剂量。

即使在联合治疗下,干扰素对丙型肝炎的持久收效率也不到50%,很多病人对治疗都难以耐受。对丙型肝炎所致失代偿性肝病,应做肝移植(第157章)。今后可能发展的疗法包括长效 HCV 蛋白酶、解旋酶(helicase)和聚合酶的特异性抑制剂以及阻断 HCV 摄取、膜附着或翻译起始(translation initiation)的药物。

## 自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis)是肝的原因不明性慢性炎症性病变,特征为有自体抗体存在、血清免疫球蛋白水平增高并常伴有其他自身免疫病。自上世纪50年代本病初见报道以来,已有多种命名,1992年始由国际自身免疫性肝炎小组定名为***自身免疫性肝炎***,制定了诊断标准。迄今已报道两型自身免疫性肝炎:Ⅰ型即经典型自身免疫性肝炎和Ⅱ型自身免疫性肝炎。二者皆以妇女为多,临床和血清生化改变则皆相似。Ⅱ型自身免疫性肝炎主要见于欧洲,患者多为青年妇女和少女。

自身免疫性肝炎是3大自身免疫性肝病之一,另

两种是原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis)(第156章,第158章)。在自身免疫性肝病范围内,还有自身免疫性肝炎的变异型,即"重合综合征"(overlap syndrome)和"偏离综合征"(outlier syndrome),前者是因为它们都有自身免疫性肝炎和另一类型慢性肝病的特征,后者虽有自身免疫性肝炎表现,但不符合国际自身免疫性肝炎小组确定的标准。

自身免疫性肝炎的发生机制尚未明了,一般认为是由于针对正常肝细胞的自身免疫反应引起的。估计是有遗传因素的个体,接触尚待鉴定的环境有害因素,激起作用于肝抗原的自身免疫反应。自身免疫性肝炎病人主要是与人类白细胞抗原(HLA)Ⅰ类B8和Ⅱ类DR3及DR52a位点有关。亚洲人的自身免疫性肝炎与HLA-DR4相关,而在西方人中,这种相关性就较少见。

自身免疫性肝炎是一种杂合性病变,临床症候包罗甚广。起病征象比慢性乙型和丙型肝炎都重,临床表现也更"丰富多彩"。再者,自身免疫性肝炎一般是进行性的,如不做免疫抑制治疗,终将进入末期肝病。自身免疫性肝病女性较多,常于青少年(15~25岁)及绝经前后(45~60岁)起病。但幼儿亦可患此病,特别是Ⅱ型。有些病人是由于在常规健康检查时,因发现转氨酶增高而在症状及黄疸出现前追查到本病。但一般还是以黄疸及疲惫而来就医者居多。常规肝试验改变,亦与有血清转氨酶水平增高的他型慢性肝炎相似。胆红素及碱性磷酸酶增高则表明病情较重或已届晚期。但自身免疫性肝炎最典型表现,可能是血清丙种球蛋白(特别是IgG)增高突出,并能检出作用于非器官特异性细胞组分的自体抗体,这是诊断本病的基础。

血清自体抗体的存在,是诊断两型自身免疫性肝炎的基础:Ⅰ型(经典型)自身免疫性肝炎的特征是能检出抗核(ANA)、抗平滑肌(SMA)、抗肌动蛋白(antiactin)和抗涎液糖蛋白(antiasialoglycoprotein)等受体抗体。Ⅱ型自身免疫性肝炎的特征则是能检出抗肝肾微粒体1抗体(LKM1抗体)和抗肝胞液1抗体(anti-liver cytosol 1 antibodies),而无ANA及SMA抗体。以上抗体效价,成人至少须达1:8,儿童至少须达1:20以上,才算符合诊断条件。

自身免疫性肝炎病人,肝活检所见即慢性肝炎改变(前已述及)。但他型慢性肝炎甚为罕见的浆细胞浸润,则为自身免疫性肝炎的特色。

### 治疗

自身免疫性肝炎的最典型表现是皮质类固醇治疗能迅速收到临床效果,即临床症状消失,血清转氨酶和胆红素增高的明显改善。泼尼松(prednisone)治疗始量20~30 mg/d。经此治疗,生化效验应于1~3月内出现,即血清转氨酶降至正常或接近正常范围。否则,如无生化及临床效验,应对诊断再作评估。为防止长期泼尼松治疗的副作用,可同时或稍后佐以硫唑嘌呤(azathioprine)50~100 mg/d。典型病例泼尼松可缓渐抽减至维持量5~10 mg/d,硫唑嘌呤50~150 mg/d联合治疗。有些病例只以硫唑嘌呤维持治疗[剂量2 mg/(kg·d)],不用泼尼松。但硫唑嘌呤长期应用的副作用(免疫抑制、骨髓抑制、患癌风险等)也是必须考虑的。无论皮质类固醇还是免疫抑制法,一般都须无限期持续不怠,有些病人或可试为停药,但停药后务须妥善监护,因为停用泼尼松数周至数月后,病情又可复燃,甚至发生死亡。本病预后,一般决定于诊断和治疗开始时肝病的组织学分期,但免疫抑制疗法收效者,则可健在多年。进入肝病末期的自身免疫性肝炎,肝移植后生存率亦极高(第157章)。

## 自身免疫性肝炎的变异型

虽有自身免疫性肝炎症候,但不符合国际自身免疫性肝炎小组确诊或拟诊此病条件的病例,被认为是自身免疫性肝炎的变异型。患者可能是有自身免疫性肝炎与另一类型慢性肝病的综合征("重合综合征")。

现已发现3种"重合综合征",即自身免疫性肝炎同时伴有原发性硬化性胆管炎症候;自身免疫性肝炎同时伴有原发性胆汁性肝硬化症候;自身免疫性肝炎同时伴有慢性病毒性肝炎症候。以上这些综合征,临床表现、实验室检查和肝组织学改变,都与两种病变中的一种相同。治疗方案一般即以表现更突出的一方为准拟定。另一变异型为**自身免疫性胆管炎**,亦称"抗线粒体抗体阴性原发性胆汁性肝硬化"(antimitochondrial antibody-negative primary biliay cirrhosis),患者既有肝炎又有胆管炎症候,治疗方面泼尼

松及熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid)皆有应用,收效不一。

## 隐原性慢性肝病

**隐原性慢性肝病**(cryptogenic chronic liver disease)一般是指病因不明的慢性肝炎或肝硬化。以排除法诊断,只有在乙型、丙型或丁型肝炎、自身免疫性肝炎及其他病因性慢性肝炎样综合征皆已排除后,才能作出诊断(表 152-1)。其中最重要的是要排除药物性肝病(第 150 章)和遗传性代谢性肝病(第 154 章)如 Wilson 病(根据血浆铜蓝蛋白和必要时尿铜浓度)、$\alpha_1$-抗胰蛋白酶缺乏(根据血清 $\alpha_1$-抗胰蛋白酶水平和必要时表型测定)等。血液测试结果可能与慢性肝炎相似而需肝活检释疑的病变有酒精性肝病(第 156 章)、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)(第 155 章)、血色病(第 225 章)、原发性胆汁性肝硬化(第 156 章)和硬化性胆管炎(第 157 章)等。隐原性肝硬化可能是以上任何一种疾病的末期表现,特别是非酒精性脂肪性肝炎,因为在它的较晚期,可能脂肪已为数甚少或无,该病的其他常见特征亦不复有。

### A 级论证文献


❶Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, et al. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. N Engl J Med, 1995, 333:1657 – 1661.
拉米夫定治疗慢性乙型肝炎感染的初步试验报道。

❷Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, et al. for the Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med, 2003, 348:808 – 816.
阿德福韦酯治疗乙肝 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的专题研究报道。

❸Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. for the Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. N Engl J Med, 2003, 348:800 – 807.
阿德福韦酯治疗乙肝 e 抗原阴性慢性乙型肝炎的专题研究报道。

❹Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavarin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatmnet of chronic hepatitis C: A randomized trial. Lancet, 2001, 358:958 – 965.
培格干扰素 α-2b + 利巴韦林与干扰素 α-2b + 利巴韦林用于慢性丙型肝炎初期治疗的比较(随机试验报道)。

❺Fried MW, Shiffman MC, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis virus infection. N Engl J Med, 2002, 347:975 – 982.
培格干扰素 + 利巴韦林治疗慢性肝炎病毒感染。


### 推荐阅读


Czaja A, Manns MP, McFarlane IG, Hoofnagle JH. Autoimmune hepatitis: The investigational and clinical challenges. Hepatology, 2000, 31:1194 – 1200.
有关自身免疫性肝炎发生机制、自然病史和治疗的当前认识的简明论述。

Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med, 2001, 345:41 – 52.
有关丙型肝炎病毒学、免疫发病机制、流行病学及自然病史的优秀综述。

Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000: Summary of a workshop. Gastroenterology, 2001, 120:1828 – 1853.
干扰素和更新核苷类似物治疗乙型肝炎及其自然病史的总结。

Seeff LB, Hoofnagle JH. Management of hepatitis C, 2002: Proceedings of the 2002 National Institutes of Health Consensus Development Conference. Hepatology, 2002, 36(Suppl 1)1, 2.
有关丙型肝炎病毒学、临床特征、流行病学、自然病史、并发症及治疗方面重要进展的综述。


(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,范鎏,王小磊 校)

# 第153章
# 细菌、寄生虫、真菌和肉芽肿性肝病

Brent A. Neuschwander-Tetri

肝的非病毒性病原体感染,在世界各地都是人类疾病的很大一类。在发达国家,慢性病毒性肝炎虽仍是肝感染性病变的主体,但细菌和阿米巴性肝病仍旧是临床的重要问题。在欠发达地区,阿米巴、其他原虫和蠕虫如血吸虫等,则仍是重大的公卫问题。世界人口中,约10%有溶组织内阿米巴或血吸虫侵染,说明有效治疗和公卫措施的必要性。

肝的非病毒性感染常以发热、不适及右上腹痛等倦怠症候出现,通过血细胞计数、肝酶测定和腹部影像检查,可能作出一般性诊断。而由血清学检查及穿刺抽吸,确定肝内局灶性损害,则能作出特异诊断,引导适当治疗。在确定特异诊断上,发达国家的一个常见困难是对两种较常见病变即阿米巴性肝脓肿与细菌性(化脓性)肝脓肿的鉴别。其他非病毒性感染性疾病与肉芽肿性肝病,也常成为诊断难题。

## 肝的细菌性感染

### 细菌性(化脓性)脓肿

#### 定义

**细菌性(化脓性)肝脓肿**(bacterial or pyogenic liver abscess)是指肝实质内单一或多种细菌性病原体所致化脓性、坏死炎症性碎屑的局灶性聚集。

#### 流行病学

由于细菌性肝脓肿是胆道感染(第158章)接种所致,其他腹内感染如憩室炎、阑尾炎(第143章),腹外感染如细菌性心内膜炎(第310章)或口腔感染等的发生率,在性别、种族、地区上没有很大影响。病人的典型年龄是50~70岁,也是憩室炎和结石或恶性损害所致胆管闭塞发生较多的年龄。

#### 病理

细菌性肝脓肿最常见原因是胆道感染(胆管炎)和菌血症(bacteremia)对肝的接种(表153-1)。门脉菌血症,是肠系膜循环引流区局部感染引起的。阑尾炎和憩室炎也是与肝脓肿有关的两项感染。炎症性肠病特别是Crohn病(第142章)时,肠黏膜障壁功能失常,不能把肠道细菌与循环分隔开来,也是发生肝

**表153-1**

**诱发细菌性肝脓肿的情况**

| |
|---|
| **主要** |
| 细菌性胆管炎(胆管手术操作,胆石阻塞胆管,恶性损害,蛔虫) |
| 憩室炎 |
| 阑尾炎 |
| 酒精中毒 |
| 糖尿病 |
| **次要** |
| 炎症性肠病 |
| 消化性溃疡 |
| 肝硬化 |
| 坏死性胰腺炎 |
| 脐炎 |
| 细菌性心内膜炎 |
| 肺炎 |
| 盆腔炎症性疾病 |
| 痔脓肿 |
| 口腔卫生不良 |
| 医源性菌血症(缝线脓毒症) |
| 肝贯通伤 |
| 肝坏死(钝性外伤,镰状危象) |
| 肝内肿瘤坏死 |
| 中性粒细胞缺陷(慢性肉芽肿病,白血病) |
| 血色病(耶尔森菌肠结肠炎) |

脓肿的重要危险因素。肝硬化(第156章)作为肝脓肿形成的危险因素,也许是由于硬化的肝未能清除门脉内暂时发生的菌血症。口腔感染或细菌性心内膜炎未治所致系统性菌血症,亦可导致细菌性肝脓肿的发生。次常见原因如肝的钝性或贯通伤,邻近脓肿向肝实质蔓延等。贯通伤可能是明显的,如刀刺伤,也可能不明显,如误咽的牙签、鱼刺,由十二指肠刺伤肝脏。约50%病人的细菌性肝脓肿是多灶性的。

引起细菌性肝脓肿的细菌情况,是菌血症内在来源的写照。以原发性结肠感染如憩室炎、阑尾炎或炎症性肠病为诱因的,常见病原菌是结肠菌丛如大肠杆菌,肺炎克雷伯菌,草绿色链球菌等。这样的脓肿一般都是多微生物性的,可能伴有肠道厌氧菌如拟杆菌等。心内膜炎种入的脓肿一般都是单一微生物性,反映心内膜炎病原菌如金黄色葡萄球菌等。

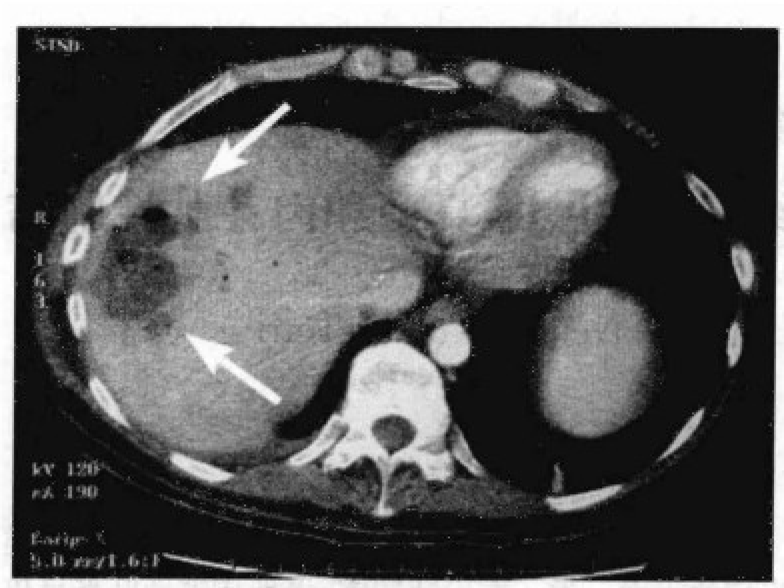


**图153-1** 静脉注射造影剂后腹部CT扫描显示肝右叶有一含气泡的不规则低密度区(箭头)。穿刺脓液培养到肺炎克雷伯菌。

## 临床表现

细菌性肝脓肿症状为非特异性。最常见症状如发热,不适,食欲不振,体重减轻等。令人惊异的是,约5%~20%病例不发热。右上腹痛虽能引导适当检查,但只见于不到半数病例。黄疸更少见,除非基础感染是胆管梗阻所致胆管炎。约1/3病例有恶心呕吐。

## 诊断

确定非特异性体质症状是肝脓肿引起的,须对此症有高度警觉。半数病例查体有右上腹部压痛和肝大。实验室检查常有白细胞增多。血培养可能阴性。肝酶一般正常或微增,但如有胆管梗阻,碱性磷酸酶可能明显增高。胸片可见右半膈肌增高。腹部超声(US)或计算机体层摄影(CT)加静脉造影,可见肝内单个或多个脓肿(图153-1)。CT敏感性稍高,但超声和CT都优于锝硫胶金扫描(technetium sulfur colloid scanning)。

肝脓肿处理,医生面对的最大挑战是细菌性肝脓肿与阿米巴肝脓肿(表153-2)及棘球囊(棘球蚴)(echinococcal cyst)的鉴别。如无发热及白细胞增多,应以非介入性方法进行影像检查,血清学试验检查溶组织阿米巴及细粒棘球绦虫。如皆阴性,而有发热及白细胞增多,或有疑为细菌性脓肿的局灶性损害存在,应在超声或CT引导下穿刺,抽吸物作革兰染色及培养。

## 治疗

一旦疑为细菌性肝脓肿,就应给予抗生素治疗。已知诱发感染如金黄色葡萄球菌性心内膜炎时,应立即针对可能病原,选用适当抗生素。但在多数情况下,在发现可能有肝脓肿后,都会以肠道菌丛(包括厌氧菌)为目标,迅速进行经验性治疗。以甲硝唑(metronidazole)治疗可能伴有的厌氧菌感染,还有另一优点,即如阿米巴性脓肿尚未排除时,对溶组织阿米巴亦能施加有效治疗。不要因为安排穿刺培养而过分推迟治疗。大多数细菌性肝脓肿在抗生素治疗的同时,还应经皮引流,但小脓肿病人如病情不重,单用抗生素治疗也能收效。多个大脓肿和经皮引流未能奏效的脓肿,可能须进行手术引流。如胆管梗阻所致胆管炎已引起肝脓肿,应对梗阻的胆管由内镜或经皮穿刺建立有效引流。

## 预后

细菌性脓肿在引流和适当抗生素治疗下,收效甚佳。但如适当诊断检查后未及时继以有效治疗,则最可能的结局就是死于脓毒症。

表 153-2

细菌性和阿米巴性肝脓肿鉴别要点

| | 细菌性肝脓肿 | 阿米巴性肝脓肿 |
|---|---|---|
| 人口学 | 年龄:50~70岁<br>男女相等 | 年龄:20~40岁<br>男性高度突出(>10:1) |
| 主要危险因素 | 近期细菌感染(特别是腹内)<br>胆管梗阻或操作<br>糖尿病 | 疫区旅游或居住(即使很久以前) |
| 症状 | 右上腹痛,发热,发冷,寒战,软弱,不适,纳差,消瘦,腹泻,咳嗽,胸膜炎样胸痛 | 急性症候:发热,发冷,腹痛<br>亚急性症候:消瘦;发热及腹痛较少见<br>一般皆无肠道移生及结肠炎症状 |
| 体征 | 肝大、压痛,腹部肿块,黄疸 | 右上腹部压痛不一 |
| 实验室检查 | 白细胞增多,贫血,肝酶增高(碱性磷酸酶比转氨酶常见) | 阿米巴血清学试验阳性(70%~95%)<br>不同程度白细胞增多和贫血<br>嗜酸性粒细胞不增多<br>碱性磷酸酶增高,但转氨酶多正常 |
| 影像检查 | 脓肿多发性(50%)<br>常在右叶<br>边缘不规整 | 一般单个(80%)<br>常在右叶<br>圆或卵圆,可有分隔<br>CT扫描静注造影可使脓肿壁强化 |
| 穿刺抽吸 | 脓性物<br>革兰染色有细菌<br>适当处理下培养80%阳性 | 稠度及颜色不一<br>无菌<br>偶见滋养体 |

## 肝的其他细菌性感染

### 肠道感染

产单核细胞李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)感染(第335章)一般发生在新生儿肝脏,有时对成人引起急性肝炎的临床症候。原有肝病是肝受累的主要危险因素,表现为肝酶增高,而由血培养阳性作出诊断。肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitis*)感染(第331章)能引起多发性肝脓肿,原有肝硬化、糖尿病和血色病的患者发生该菌的活动性肠道感染(一般以末端回肠炎出现)时,即可酿成此症。如脓肿甚大,抗生素治疗外,尚须引流。伤寒和副伤寒沙门菌(*Salmonella typhi/paratyphi*)感染(第325章)时,可伴有转氨酶水平增高,轻至重度不等,有时很像病毒性肝炎。黄疸亦偶见。

### 嗜肺军团菌

军团病(legionnaire's disease,第307章)时半数以上患者转氨酶和碱性磷酸酶水平轻度增高。肝活检能发现肝被直接感染。但实际上很少须做活检,因为在适当抗生素治疗下,肝内改变即能逐渐改善。

### 埃利希病

埃利希病(ehrlichiosis,第355章)常使转氨酶水平增高。程度轻重不一,甚至使人想到急性病毒性肝炎。碱性磷酸酶和胆红素增高较少,但严重胆汁淤积亦有报道。根据发热、中性粒细胞和血小板减少提示此症。多西环素(doxycycline)治疗后即可改善。

### Q 热

虽然Q热(Q fever,第355章)常被认为是肉芽肿性肝炎的病因,但急性感染常伴有转氨酶和碱性磷酸酶水平的轻度增高。与牛、山羊、绵羊、未加工牛奶或生羊奶酪有过接触的人,应想到Q热。

### 土拉热弗朗西斯菌

土拉热病(tularemia,第332章)常伴有轻至中度转氨酶增高,严重病例可有明显转氨酶增高、黄疸、肝

大及腹水。

## 淋病奈瑟菌

淋菌感染(第346章)时,肝酶常见增高,以碱性磷酸酶最为常见。黄疸偶见。这些改变可能只是肝脏对系统感染作出的回应,并不反映其他问题,但也可能是肝包囊感染的表现(肝周炎即Fitz-Hugh-Curtis综合征),女子盆腔淋菌感染向腹内蔓延,常有此症。淋菌性肝周炎(gonococcal perihepatitis)表现为突发性右上腹痛和肝压痛。对此虽常会想到胆囊炎,但同时存在的关节炎、心包炎和心肌炎,仍可提示淋球菌病,并由阴道拭样检查而证实。患者此前常有淋菌感染史(有时是在多年以前)。

## 螺旋体和立克次体感染

梅毒累及肝脏,以二期梅毒时最为常见(第349章),表现为肝大、压痛和以胆汁淤积型改变为主的肝酶增高。有效治疗后,约经数周即可逐渐改善。

钩端螺旋体病(leptospirosis;第353章)能引起不同程度的改变,自肝酶轻度增高到严重黄疸,这种重型钩端螺旋体病即Weil病。但肝衰竭不是这种感染的症候,感染消失后,肝内异常改变也会逐渐消失。

蜱传伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)所致莱姆(Lyme)病(第352章)有时伴有转氨酶轻度增高,一般只见于感染早期。引起回归热(relapsing fever;第351章)的疏螺旋体感染,常累及肝脏,严重肝感染表现为肝脾大及压痛、黄疸甚至肝衰竭。诊断须做末梢血涂片的手工检查。

立氏立克次体(*Rickettsia rickettsii*)所致落基山斑疹热(Rocky Mountain spotted fever)时,转氨酶常有轻至中度增高。感染偶可引起肝的显著血管炎和黄疸,而使死亡率增高。

## 分枝杆菌感染

见后文“肉芽肿性肝病”。

# 系统性细菌感染的肝症候

系统性细菌感染时,肝虽未直接受累,亦可出现肝功能改变。最常见的临床问题是脓毒症性胆汁淤积。细菌内毒素抑制肝细胞分泌胆红素,致有结合型为主的高胆红素血症。胆红素总量10 mg/dL,可能高达30 mg/dL。碱性磷酸酶也会增高,但转氨酶一般仍正常或轻微增高。涉及的细菌最常见的如肺炎链球菌和肠道革兰阳性及阴性细菌。黄疸是金黄色葡萄球菌感染时的常见症候,如中毒性休克综合征(toxic shock syndrome)时,但产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)所致坏疽亦偶有黄疸。诊断脓毒症性胆汁淤积,关键是要识别基础感染,并由影像检查排除胆管梗阻,适当抗生素治疗后,注意观察病情的逐渐恢复。但是药物所致胆汁淤积反应,也是这种情况时必须想到的,如诊断存疑,应将可能引起此症反应的药物停用。

# 肝的原虫和蠕虫感染

## 阿米巴性肝脓肿

### 定义

阿米巴性肝脓肿(amebic liver abscess)是肝实质内液体和蛋白性碎屑聚积,周围有溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)滋养体所致肉芽肿性炎症边缘。

### 流行病学

世界人口中,约10%有溶组织内阿米巴移生,阿米巴感染是仅次于疟疾而居第二位的原虫性致死病因。感染风险最高的是疫区居民和游客,但与男子有过性行为的男子、免疫抑制者以及监管和智障人员亦有受染风险。吞食包囊和胃肠道移生,可能是肝脓肿发生前多年的事。酗酒也是明显危险因素,阿米巴性肝脓肿男多于女,即与此有关。

### 病理

溶组织内阿米巴是能活动的无鞭毛原虫,人类为其主要宿主。由粪便排出的包囊,以后又由被粪便污染的食品或水为人食用,使其生命周期得以延续。包囊在肠中成熟为滋养体(trophozoites),人类疾病即其

所致。感染者中,只有少数发生阿米巴性结肠炎,但结肠炎并非发生肝脓肿的必有环节。滋养体经结肠黏膜侵入门脉循环,引起肝脓肿,不一定有结肠炎的临床症候。

## 临床表现

阿米巴性肝脓肿可以急性临床症候出现,亦可取比较惰性的病程。症状不到10~14日的病人,一般都有高热、发冷、腹部压痛、白细胞增多,碱性磷酸酶水平相对为低而天冬氨酸转氨酶水平较高,肝内发生多灶性病变的机遇也较多,症状较为隐匿,历时2周至6月的病例,更多是孤立性脓肿,碱性磷酸酶水平较高,并有贫血,发热及腹痛则较少,白细胞一般也不增多。未治阿米巴脓肿可能自行溃入腹腔,或侵入胸腔、心包腔。

## 诊断

多数病人以前某时期都有过到疫区旅游的历史。对原因不明性发热病人,医生应从宽进行腹部超声、CT或磁共振(MRI)检查。血清学试验是诊断阿米巴脓肿的重要辅助,敏感度90%。但血清学试验对疫区居民及来自疫区的移民意义较差,因为他们中间原为血清阳性的即大有人在。

大便检查溶组织阿米巴,已有商品试剂,对内阿米巴属抗原有特异性检测作用。但是即使使用上这种高敏感性大便试验,溶组织内阿米巴移生亦常被疏漏。大便常规镜检虫卵及寄生虫,敏感性和特异性都不高,已不推荐为移生检查方法。

为排除原发性细菌性脓肿及阿米巴脓肿继发细菌感染,可能须做穿刺。抽吸物外观和黏度不一,从黄色液体到稠厚的褐色液体。

## 治疗和预防

治疗主药是甲硝唑,口服500~750 mg每日3次,静注负荷量15 mg/kg,继以7.5 mg/kg 6小时一次。推荐疗程5~10日,但多数病例3日内即有改善。治疗期间,尚须择期清除肠内包囊,可用肠腔制剂如双碘喹啉(iodoquinol)650 mg每日3次共20日,以防继续移生,并致脓肿复发。用药3~5日临床仍无效验,应立即经皮引流囊肿,以排除继发性细菌感染,防止大脓肿破裂。由于治疗收效极佳,一般无需再由随访性影像检查,确定感染的消散。加之脓肿完全消失,一般约需6月,或多至2年。故对已取得临床改善的病人,尚不时进行影像检查,可能带来不必要的顾虑和处置。侵入邻近组织腔的脓肿,治疗收效一样良好,除非脏器功能已受其累,一般亦无需再做更多处置。

预防感染须强调饮用沸水,食物须熟制。只做碘处理可能是无效的。但在疫区旅游期间,也不主张预防性应用抗生素。受染者的家庭接触者应做大便抗原试验,以检查移生。

## 预后

在适当抗生素治疗下,阿米巴肝脓肿能完全消失,不留遗迹。但如诊断和治疗延误,阿米巴肝脓肿可能破溃或继发感染。未治病例,死亡率可达13%;急性起病并有高热、腹痛的病例,总体死亡率最高。

# 其他肝原虫病

其他累及肝脏的重大原虫病,主要症候归纳如表153-3。

# 肝蠕虫病

## 棘球蚴病(包虫病)(第401章)

肝的细粒棘球绦虫(*Echinococcus granulosus*)感染有时称为水泡囊病(hydatid disease),因为感染的特征就是含水泡囊。肝囊肿可有分隔或为多发性,以平均每年1~5 cm的速度增长。由于增长缓慢,因此诊断可能迟至感染肇始多月甚至多年后才能作出。感染见于世界各地。主要宿主是犬科动物如狗和狼等,它们是肠绦虫的贮存宿主,卵由粪便排出。由于羊和其他家畜是常见二级宿主,而与人接触的牧羊犬,又与家畜接触频繁,故为感染的主要风险。棘球蚴病可能引起腹痛、恶心、肝大或有肿块触及。肝酶一般正常或接近正常,嗜酸性粒细胞增多亦未必有。囊肿可能破裂,或继发细菌感染。腹内破溃可致瘙痒及变态反应。如肝有分隔囊肿或有相邻子囊的囊肿,即可提示诊断。血清学检查可有帮助,但其敏感性尚不足以排除诊断。抗蠕虫治疗开始后,超声引导下细

**表 153-3**

**肝的寄生虫感染**

| | 特征 | 主要肝症候 | 危险因素和疫区 |
|---|---|---|---|
| **主要原虫** | | | |
| 溶组织内阿米巴 | 咽下的包囊发育为侵袭性滋养体，移居结肠，有时经门脉血流蔓延至肝 | 滋养体入侵的组织反应即发生阿米巴肝脓肿，并有急和慢性症候（见下文） | 墨西哥，中南美地区，印度，非洲地区 |
| **其他原虫** | | | |
| 隐孢子虫及微孢子虫 | 咽下包囊在肠黏膜中发育为滋养体 | 胆管感染、梗阻及胆管炎 | AIDS，世界性分布 |
| 鼠弓形体 | 咽下土壤、水或受染肉中卵囊；速殖子在循环中系统蔓延 | 免疫活力正常宿主可无症状，或肝肿大、肝酶轻度增高<br>免疫功能减低宿主偶有明显肝炎 | 世界各地 |
| 利什曼原虫 | 白蛉叮咬传播前鞭毛体；在网状内皮系统中繁殖 | 感染后数月至数年肝脾大 | |
| 疟原虫 | 蚊虫（按蚊）叮咬传播子孢子 | 在肝细胞中繁殖，引起肝大，肝酶增高及黄疸 | 世界很多地区都有按蚊活动 |
| 田鼠巴贝虫 | 蜱叮咬传播寄生于红细胞的病原体 | 肝酶轻度增高 | 脾缺失者有发生致死性肝衰竭风险，特别是牛巴贝虫病（欧洲） |
| **主要蠕虫** | | | |
| 血吸虫 | 淡水中尾蚴钻入皮肤，经循环至门静脉根 | 进行性窦前血流受阻，门脉周围纤维化，门脉高压，静脉曲张，腹水，脾肿大 | 非洲、亚洲、南美和加勒比疫区与淡水接触 |
| 细粒棘球绦虫 | 犬科宿主便中小绦虫（5～10 mm）卵，咽下后生成六钩蚴，迁徙入肝，在羊、人及其他中间宿主中形成包囊 | 肝包囊每年增长 1～5 cm，引起不同程度腹痛，肝大和嗜酸性粒细胞增多；偶见包囊破裂，继发细菌感染 | 吞食被狗或其他犬科粪便污染的食物或水，见于世界各地，特别是狗与家畜接触区 |
| 片吸虫 | 吞食包囊产生的叶片状吸虫，可达 13×30 mm；吸虫在十二指肠出囊，越过肠壁进入腹腔，直接钻入肝内（偶亦外出至皮肤） | 急性：发热、腹痛、嗜酸性粒细胞增多<br>慢性：胆管梗阻症状，不同程度嗜酸性粒细胞增多 | 饮用被污染的淡水或水生植物；世界性分布 |
| 华支睾吸虫，后睾吸虫 | 吞食包囊所成吸虫（8～25 mm），在十二指肠出囊，迁入胆管 | 急性：一般无症状<br>慢性：腹痛，发热，纳差，肝大、压痛，有时嗜酸性粒细胞增多<br>晚期后遗症：间歇性胆管梗阻，胆石症，胆囊炎，胆管炎，继发细菌性脓肿，胆管癌 | 吃来自东亚（猫后睾吸虫为俄罗斯及东欧）的生、腌、干、熏，或盐渍淡水鱼及喇蛄（"小龙虾"） |
| 弓蛔虫 | 吞食被犬、猫粪污染的土壤后线虫感染播散引起内脏幼虫移行症 | 常为无症状性嗜酸性粒细胞增多原因（须排查鞭虫，类圆线虫，丝虫，钩虫，血吸虫），肝肿大常见，但临床以非肝症候为主 | 吃含卵土壤污染的食物；见于美国各地，而以美国东南部最多 |
| **其他蠕虫** | | | |
| 人蛔虫 | 吞卵发育为幼虫，迁徙入肺，咳呛又被咽下，在小肠发育为长约 15～30 mm 蛔虫 | 移生一般无症状，但嗜酸性粒细胞可见增多；胆道移行可致梗阻、胆管炎、胆囊炎，以及继发细菌性肝脓肿 | 吃被粪便污染的食物或水；世界人口中约 20% 有蛔虫移生 |
| 肝毛细线虫 | 咽卵在肠黏膜中发育为幼虫，经门脉血流入肝，发育为寿命短促的成虫 | 发热，嗜酸性粒细胞增多，肝大，以后受累处出现纤维化、肉芽肿和钙化灶 | 吃被啮齿类粪便污染的食物；人类感染罕见 |
| 粪类圆线虫 | 咽卵发育为 1.5～2.5 mm 线虫，侵入肝血管、淋巴管和胆管 | 免疫抑制宿主可致肝病：黄疸，腹痛等，嗜酸性粒细胞很少增多 | 湿热季节吃含卵土壤污染的食物 |

针头穿刺可资确诊。治疗则甚棘手,一般有赖于熟练的手术操作与抗蠕虫治疗的通力合作。

### 血吸虫病(第402章)

美国虽无血吸虫(schistosomiasis)感染,但世界上感染者仍大有人在(约占世界人口的5%),故仍不失为一重大国际公卫问题,也是移民中的重要病因。血吸虫充塞门静脉属支,并在此诱发肉芽肿和纤维反应。结果引起门脉高压,高度脾肿大,腹水,胃食管静脉曲张。本病末期诊断须由直肠活检发现虫卵。肝活检可能也有帮助。治疗感染可用抗血吸虫药,门脉高压可能亦须矫治,以防静脉曲张出血复发。

### 其他肝蠕虫病

其他蠕虫感染主要特征见表153-3。注意旅游史和饮食习惯,可能发现这些感染的重要危险因素。

## 肝真菌病

### 念珠菌病(第385章)

肝感染白色念珠菌(*Candida albicans*),主要见于长时间中性粒细胞严重缺乏的病例。患者皆有原因不明性发热,为此常已投予广谱抗生素甚至两性霉素。肝酶为胆汁淤积型增高,对比增强CT肝实质内可见局灶性低密度区。如由肝活检时发现真菌成分,或肝活检取样培养阳性,诊断即可证实。但是这些检查的敏感性都不高,特别是已用两性霉素的病人。清除肝内念珠菌感染甚难,即使免疫系统功能重建后,可能亦须长期应用两性霉素。

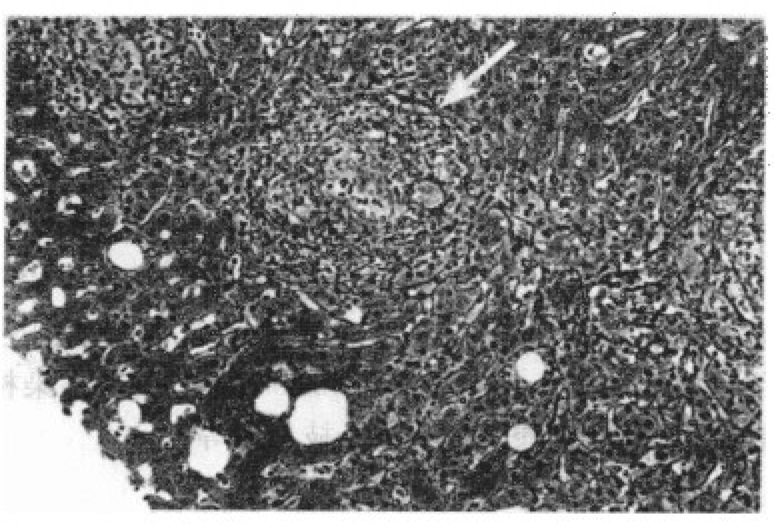


**图153-2** 患者男性,48岁,原因不明性发热,肝活检显示充分界定的非坏死性肉芽肿(箭头)。(原大×20)(E. M. Brunt惠赠)

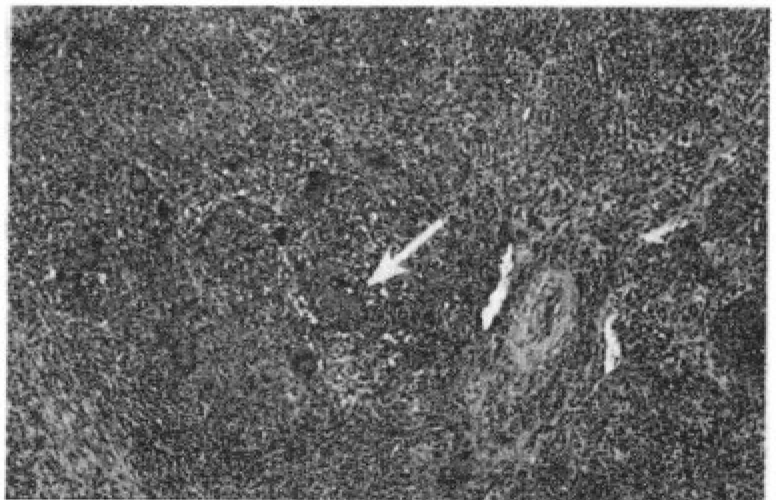


**图153-3** 活动性结核分枝杆菌感染病人的肝坏死性大肉芽肿占满画面。有几处为组织细胞的局灶性聚集(箭头)。组织切片抗酸染色虽未发现结核菌,但组织培养已证实诊断。(原大×20)(E. M. Brunt惠赠)

### 其他真菌病

其他真菌病原体引起的有临床意义的肝病都不常见,在免疫功能削弱宿主身上,一般都表现为肝肉芽肿性病变。

## 肝肉芽肿病

转氨酶或碱性磷酸酶水平异常的病人,肝活检常发现有肉芽肿(granulomas)。对此应选用何法确定基础病因,决定于病人临床情况,并存疾病,有关接触史等。无症状病人的检查一般有限,但有系统症候的病人,则应由旅游史、免疫功能及其他危险因素,酌选培养、血清学试验和影像检查(表153-4)。

### 定义

肉芽肿是上皮细胞、巨噬细胞及其他炎症细胞的局灶性聚集(图153-2)。肉芽肿的巨噬细胞可能融合为多核巨细胞;还可能发生中心性坏死或干酪化,特别是结核性肉芽肿时(图153-3)。**肉芽肿性肝炎**是一个界定较差的术语,一般是指以胆汁淤积型肝酶异常和肉芽肿性炎症改变为主的病变。

表 153-4

肉芽肿性肝病的病因

| 基础病变 | 提示诊断的因素及并存病变 |
|---|---|
| 结节病 | 肺结节病证据,黑人血统,血管紧张素转化酶水平增高 |
| 原发性胆汁性肝硬化 | 女性,抗线粒体抗体阳性 |
| 其他免疫障碍(Wegener 肉芽肿病,慢性肉芽肿病,颞动脉炎,风湿性多肌痛,Crohn 病,溃疡性结肠炎,特发性低丙种球蛋白血症,变应性肉芽肿病,结节性红斑,系统性红斑狼疮,AIDS) | 特异性血清学试验,原已确诊 |
| 恶性损害(Hodgkin 淋巴瘤,非 Hodgkin 型淋巴瘤,癌) | 淋巴结病,已知原发病 |
| 结核分枝杆菌 | 发热,活动性肺或粟粒性结核,活检可见干酪性肉芽肿 |
| 其他分枝杆菌(麻风,非典型性,卡介苗) | 接触史,HIV 感染 |
| 其他细菌感染(梅毒,Q 热,布鲁菌病,Whipple 病,土拉菌病,耶尔森菌病,类鼻疽,李斯特菌病,诺卡菌病,放线菌病,伤寒,猫抓病,鹦鹉热,埃利希菌病,Lyme 病) | |
| 寄生虫感染(血吸虫病,片吸虫病,弓蛔虫病,毛细线虫病,类圆线虫病,阿米巴病,弓形体病,疟疾,利什曼病) | 疫区旅游史,血清学试验阳性 |
| 真菌感染(组织胞浆菌病,曲霉病,念珠菌病,隐球菌病,球孢子菌病,芽生菌曲霉病,毛真菌病) | 发热,免疫功能低下 |
| 病毒感染(巨细胞病毒,Epstein-Barr 病毒,B 型流感,柯萨奇病毒) | 典型临床病变,急性或近期接触的阳性血清学试验 |
| 药物反应(别嘌呤醇,卡马西平,肼屈嗪,青霉素类,保泰松,普鲁卡因胺,奎尼丁,磺胺药) | 曾用或正用可疑药物 |
| 毒素(铍,硫酸铜,钍造影剂) | 接触史 |
| 异物反应 | 滑石粉;静脉吸毒史,肉芽肿中有双折光晶体 |

## 流行病学

肝活检约 10% 发现肉芽肿,有意外发现,也有是作为主要病变的组成部分而被检出的。这些病例中,约 1/3 是结节病(第 91 章),而结节病患者中,约 2/3 有肝肉芽肿。

## 病理

肉芽肿是免疫系统对不能被炎症细胞和巨噬细胞的酶化解的异物作出的反应。这些异物一般都来自感染(分枝杆菌及血吸虫),或为注射或吃下的物质(如滑石,矿油等)。也可能是对药物和毒素发生的超敏反应。但结节病时的刺激,仍未肯定。有时肉芽肿内或周围胶原沉积,形成纤维环,这是布鲁菌病(第 339 章)的典型改变。脂肉芽肿与肝脂肪变性(hepatic steatosis)有关(第 155 章),可能是巨噬细胞吞噬来自肝细胞的不能代谢的脂类大滴所致。

## 临床表现

肝肉芽肿一般皆无症状。体质性症状如发热,消瘦,食欲不振,夜间出汗等,更多是基础病变的反映。而非肝本身受累表现。实验室检查最常见的是胆汁淤积型肝酶轻度增高,碱性磷酸酶增高比转氨酶为甚。严重肉芽肿性肝炎时,偶有黄疸。肝影像检查可见肝大,局灶性损害不常见,但免疫功能低下宿主,亦可因结节病的类肉瘤性肉芽肿融合或广泛性分枝杆菌性肉芽肿形成而能见到。

## 诊断

意外发现的肉芽肿,须做的进一步检查不多。结核病应予排查,结节病也应想到。应测定抗线粒体抗体效价,以确定原发性胆汁性肝硬化(第 158 章)。但在检查系统性疾病或原因不明性肝酶增高时发现的肉芽肿,则须做较多检查,常以接触史引导检查(表 153-4)。可能致病药物应尽量停用(表 153-4)。有些病理特征,也能提示特定基础病变,这些特征往往是由另加染色发现的,如 Gomori 乌洛托平银染检查真菌成分,抗酸染色检查分枝杆菌等。

## 治疗

肉芽肿性肝病的治疗决定于基础病因和病人的

临床状态。结节病伴随的肉芽肿无需治疗,但如与明显体质性症状或严重胆汁淤积有关,可能就要给予皮质类固醇治疗(第91章)。

## 预后

意外发现的肝肉芽肿,如无结节病、原发性胆汁性肝硬化及其他特异性基础病因,不会构成进行性肝病。结节病一般都无症状,但偶亦发展为胆汁性肝硬化而有门脉高压、腹水及静脉曲张出血。

## 推荐阅读

Alvarez Perez JA, Gonzalez JJ, Baldonedo RF, et al. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. Am J Surg, 2001, 181: 177 – 186.
肝脓肿的临床经过、治疗和危险因素的多元分析。本文反映欧洲学者几年所见肝脓肿133例的经验。

Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. Lancet, 2003, 361: 1111 – 1118.
有关结节病较新治疗选项的评述。

Bica I, Hamer DH, Stadecker MJ. Hepatic schistosomiasis. Infect Dis Clin North Am, 2000, 14: 583 – 604.
复习血吸虫病所致肝病的重要临床问题。

Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Amebiasis. N Engl J Med, 2003, 348: 1565 – 1573.
有关阿米巴病发病机制和治疗的简明评述。

Hughes MA, Petri WA, Jr. Amebic liver abscess. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 565 – 582.
阿米巴性肝脓肿的简要综述。

Valle DC, Benhamou JP. Hepatic granulomas and hepatic sarcoidosis. Clin Liver Dis, 2000, 4: 269 – 285.
肉芽肿性肝病综述。

(王贤才 译;王小磊,范铭 校)

# 第 154 章
# 遗传性、浸润性和代谢性肝病

Jacquelyn J. Maher

很多遗传性、浸润性和代谢性疾病,都能侵害肝脏,还可累及多处脏器。有些病例的临床表现以肝脏最为突出,有些病例的肝脏症候,只有从属或较小作用。

## $\alpha_1$ - 抗胰蛋白酶缺乏

$\alpha_1$ - 抗胰蛋白酶($\alpha_1$-antitrypsin;$A_1AT$)是循环中的一种糖蛋白,主要作用为抑制中性粒细胞弹性蛋白酶(elastase)(第 85 章)。这种 52 kD 蛋白包括血清 $\alpha_1$ 球蛋白成分,主要是由肝细胞合成的。循环中 $A_1AT$ 缺乏是由于 $A_1AT$ 基因突变,由此可致单个氨基酸取代,也可能是更广泛的移码(frameshift)或缺失。$A_1AT$ 的产生受共显等位基因控制,因此个体的蛋白酶抑制剂(Pi)表型是由等位基因对标示的。正常等位基因是 M,而最常见的异常等位基因则是 S 和 Z。PiZZ 个体循环中抗胰蛋白酶水平为 200 mg/dL 左右,PiZZ 表型个体则只有此量的 15%。75 个以上等位基因的杂合组合,使得血清中 $A_1AT$ 水平差异甚大。

$A_1AT$ 缺乏者的肺部病变与血清中功能性 $A_1AT$ 量直接相关。肝病并非 $A_1AT$ 缺乏所致,而是由于异常 $A_1AT$ 在肝细胞中的聚集。PiZZ 纯合子肝脏几皆受累,他们产生的蛋白不能正常折叠,因为不能由内质网到达 Golgi 器。所有 PiZZ 个体,肝细胞 $A_1AT$ 交流都有障碍,但实际发生肝病的纯合子只有 10%。幸免肝病的纯合子能对存留的 $A_1AT$ 进行降解,而发生肝病者则有大量异常 $A_1AT$ 聚集于肝细胞。$A_1AT$ 存留造成肝细胞损伤的确切机制仍未明了。

PiZZ 婴儿肝病主要以胆汁淤积或新生儿肝炎出现。约 2% PiZZ 婴儿到儿童时期发展为肝硬化。儿童时期幸免肝病的 PiZZ 纯合子,约 10% 到成年时发生肝硬化。男子发生成年期肝硬化的风险,高于女子。发生肝病的患者,肝癌发生率亦异常增高。

成人原因不明性肝硬化,应想到 $A_1AT$ 缺乏的可能。诊断此症,不一定要有肺气肿。检查 $A_1AT$ 缺乏可作血清酶测定,亦可直接作蛋白酶抑制剂表型分析。遗传到 Z 等位基因的个体,肝活检可见肝细胞粗面内质网(rough endoplasmic reticulum)内有小球状 $A_1AT$ 沉积。由于杂合子和纯合子都可有包涵体存在,因此单由此物还不能作为 $A_1AT$ 性肝病的诊断依据。

$A_1AT$ 缺乏所致肝硬化,肝移植是唯一疗法(第 157 章)。移植后血清中 $A_1AT$ 即为供体表型。预防肝病的基因疗法如应用核酶(ribozymes),使为折叠错误的 $A_1AT$ 编码的 RNA 分子降解,现正考虑中。

## WILSON 病

Wilson 病为常染色体隐性遗传病,以肝和其他脏器中有铜聚集为特征(第 224 章)。本病是 13 号染色体上 *WND* 基因几种不同突变造成的。*WND* 基因为铜转运性三磷酸腺苷编码,主要在肝、肾表达,患者胆道排铜障碍,不能将铜引入血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin)。由此引起的最初结果即铜在肝内蓄积。后期铜被释入循环,从而得以沉积于脑、角膜和肾。Wilson 病患者从婴儿期起,铜就开始在肝中积累,但 5 岁前很少发生症状。

约半数患者是以肝病症状而来就医的。最常见的症候是坏死后肝硬化(postnecrotic cirrhosis)以及肝功能失常和门脉高压。少数(10% ~30%)病人为慢性活动性肝炎。偶亦可以暴发性肝衰竭(fulminant hepatic failure)出现;大块性肝坏死病人同时发生的溶血,可能是诊断此病的重要线索。

没有任何单项生化试验可资诊断本病。血清铜蓝蛋白 <20 mg/dL 高度提示此症,但有 Wilson 肝病

症状的病人中,约28%血清铜蓝蛋白水平可能正常。即使Kayser-Fleischer环,亦非特异性诊断体征,因为慢性胆汁淤积性肝病时亦可见到。就筛检而言,测定尿铜含量甚为实用。已有症状的Wilson病患者,24小时尿铜排出皆应异常。由非介入性试验提示的诊断,应由肝活检证实,并对肝铜蓄积量进行定量评估。确诊此病,每克(干重)肝组织含铜量须在250 μg以上。基因试验亦已推出,但由于*WND*基因突变数量至大,故以基因方法进行筛检实难完成。

铜螯合治疗(第224章)虽能延长病人生命,但不能使肝硬化恢复。治疗一旦启动,即须终生坚持不怠,中断治疗可使肝功能迅速恶化。暴发性肝衰竭及失代偿性肝硬化病人,肝移植治疗有效,因其能矫治基本代谢缺陷。

## 血色病

遗传性血色病(hereditary hemochromatosis)(第225章)为常染色体隐性疾病,以肝、心、胰、肾上腺和关节等处铁负荷过重为特征。引起此病的*HFE*基因,已确定在6号染色体上,靠近人类白细胞抗原A(HLA-A)等位基因处。白人中,有提示遗传性血色病临床症候者60%以上是称为C282Y的*HFE*单一突变。C282Y复合杂合子和名为H63D的*HFE*第二突变人数则少得多。因此*HFE*无突变的人很少。血色病者从肠内大量吸收铁,沉积在很多脏器,而使细胞受到损伤。但只有纯合子才会发生有临床意义的肝铁负荷过重;杂合子肝内虽也会积累一些铁,但不致发生肝损伤。

铁积累是进行性的,出生时开始,但40岁前很少引起症状。女子起病更晚,因为她们能从经血中丧失铁,加之她们从膳食中摄入的铁量也较低。起始症状常甚隐匿,诉述腹痛的病人,少到16%或多至58%不等。症状变异虽大,但75%以上病例皆能检出肝病体征(特别是肝大)。

已有症状的病人,提示遗传性血色病的生化改变是转铁蛋白饱和度(transferrin saturation)(>45%)和铁蛋白(ferritin)(正常1倍以上)增高。但这些参数甚易发生假阳性改变,故须审慎对待。非空腹抽血、活动性肝坏死和血色病杂合子等,皆可使转铁蛋白饱和度出现增高假象。肝细胞坏死和系统性炎症性病变时,铁蛋白亦可呈非特异性增高,酒精性肝病时尤易混淆视听。血色病诊断原则要求对所有铁饱和度≥45%的人都作*HFE*突变分析。年龄40岁以上或有肝酶异常的C282Y纯合子,应做肝活检进行病变分期。40岁以下、肝酶正常的C282Y纯合子可径予治疗,无需肝活检。铁饱和度≥45%而非C282Y纯合子的病人,应做肝活检以对肝铁定量。如肝铁指数(每克肝干组织中的铁微克分子除以年龄)>1.9,即可诊断铁负荷明显过重。组织学检查对肝铁分布(肝实质还是非实质性)的确定也很有用。

治疗为静脉放血(phlebotomy)(第225章),目的是使转铁蛋白饱和度<50%,血清铁蛋白<50 ng/mL。静脉放血有可能防止或矫治肝纤维化。肝硬化病人无论是否进行铁消耗治疗,发生肝细胞癌的风险仍甚高。现已成为遗传性血色病者的主要死亡原因。

先证者(proband)家族成员皆应以基因测试和转铁蛋白、铁蛋白系列测定进行筛检。由于这种遗传缺陷在一般群体中发生率甚高,因此广泛性*HFE*筛查的意义亦在研究中。

## 原卟啉病

原卟啉病(protoporphyria)为一以亚铁螯合酶(ferrochelatase)缺乏为特征的遗传病,此酶是血色素合成途径的终点酶。遗传方式尚有争议。主要临床症候是皮肤光敏性(cutaneous photosensitivity)和裸露皮肤瘢痕形成。患者还能发生色素性胆石。且多在青年时期发生。肝实质病记录尚不足30例。

测定红细胞或大便中原卟啉含量增高,即可诊断原卟啉病。原卟啉水平极高(>1000 μg/dL红细胞)的病人,可能诱发肝病,应做肝活检。肝细胞和Kupffer细胞中有双折光原卟啉沉积。发生黄疸则提示病情迅速恶化,已难生还。

治疗原卟啉病者的肝病,旨在减少原卟啉生成,增加原卟啉的排出。正铁血红素(hematin)似能减少原卟啉生成,对某些经过选择的病例有效。考来烯胺(cholestyramine)和活性炭(activated charcoal)结合肠内原卟啉,切断肠肝循环而促其排出。严重肝病和黄疸病人,应考虑肝移植。

## 囊状纤维变性

囊状纤维变性(cystic fibrosis)(第86章)很少在

婴儿期以阻塞性黄疸出现。较大儿童和青少年更易发生肝病,但报道的患病率则2.2% ~16%不等。诊断时患者常已有明显肝纤维化。但生化试验常难对肝损伤作出预测,实际上,有时是以内脏出血之类灾难性事件作为肝病的最初征象。由于慢性肝病可能成为囊状纤维变性的最初症候,故少年儿童任何原因不明的肝纤维化,都应想到此症的可能。门脉高压的治疗与其他肝病时同。

## 糖原病

糖原病(糖原贮存病)(glycogen storage disease)(第213章)大多伴有肝糖原聚集和肝大。但会发生临床肝病的,则只有0、Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ四型。0型(糖原合成酶缺乏)极为罕见。Ⅳ型为α-1,4-葡聚糖-6-糖基转移酶缺乏,患者儿童早年即可死于肝硬化。Ⅰ型和Ⅲ型是成人中最易见到的。

Ⅰ型糖原病(葡萄糖-6-磷酸酶缺乏)的特征是肝内糖原聚集,并有明显脂肪变性(steatosis)。生化检查可见血糖大为减低,甘油三酯则增高。肝转氨酶仅轻微增高。以高葡萄糖膳食治疗,可活至成年,但发生肝腺瘤的风险极高。到30岁时,75%病人皆有腺瘤,恶变幸甚罕见。通过严格治疗务使血糖随时保持在75 mg/dL以上,可能防止腺瘤发生,甚至可使腺瘤消退。

Ⅲ型糖原病为脱支酶(debrancher enzyme)缺乏,与Ⅰ型不同处是低血糖病和高甘油三酯血症轻得多。肝活检无脂肪变性,纤维化虽常见,但很少发展为肝硬化及门脉高压。进行性肝损伤病人应补充营养。

## 淀粉样变

系统性淀粉样变(systemic amyloidosis)病人常有肝受累(第290章)。变性局限于肝虽属罕见,但亦有报道。肝淀粉样变的症候是肝肿大和血清碱性磷酸酶增高,肝活检确诊病例中,60%有之。但临床肝病则罕有发现。少数肝淀粉样变病人发生严重肝内胆汁淤积和黄疸。预后不祥,但死亡原因实在肝外(主要为肾)。

已知系统性淀粉样变病人,无需再由肝活检来肯定肝已受累。但如诊断尚未肯定,肝活检即有助益,如凝血参数正常,并已排除各种出血性病史,则肝活检亦可安全完成。

## 结节病(肉样瘤病)

见第91章。

## 全胃肠道外营养的并发症

全胃肠道外营养(静脉营养)(TPN)的最常见肝胆系统并发症是肝脂肪变性。约25% ~100%接受TPN病人发生脂肪肝,此前可有血清转氨酶增高,碱性磷酸酶活力亦稍增长。停止输注后,脂肪变性即可完全消失。

长期TPN,成人有发生慢性肝损伤之虞。最常见的改变是脂肪性肝炎,胆汁淤积和肝纤维化亦尝有之。由于脂肪性肝炎和胆汁淤积都能发展为纤维化,因此很多专家认为据此即应停止TPN治疗。使糖类和脂肪热量取得平衡,周期性输注TPN,以及可能时提供小量肠道营养,可以防止慢性肝损伤。●在TPN液中添加胆碱(choline),也能使长期TPN病人的肝酶异常减轻。●

接受TPN 30日以上的成人,有发生"胆泥"(biliary sludge)和胆石的可能。6周后约50%病例发生胆泥,3月后几皆有之。胆石和无胆石性胆囊炎皆可发生。TPN时发生胆泥和胆石的病理生理,虽部分由于胆汁流动减少,但胆囊淤积亦有重要作用。应用缩胆囊素(cholecystokinin)、脉冲式氨基酸输注和小量肠道饲食,可使胆汁淤积减轻。

## 妊娠期肝病

妊娠妇女对很多肝病都有易感性。但在多数情况下,妊娠不会使急性肝病的风险增加,也不会改变妊娠期间罹得肝病的自然病史。但由单纯疱疹、带状疱疹和戊型肝炎病毒所致病毒性肝炎,显系例外。单纯疱疹性肝炎在孕妇中发生率高于常人。3种病毒都能对孕妇构成严重病变,戊型肝炎死亡率可达20%。

**表 154-1**

孕妇特有肝病

| | 起病* | 症状 | 实验室改变 | 今后妊娠时复发 |
|---|---|---|---|---|
| 妊娠剧吐 | 1 | 恶心呕吐 | AST/ALT 增高(60~1000 U/L),偶有高胆红素血症 | |
| 胆汁淤积 | 2,3 | 瘙痒 | 胆酸>8 μM,较重病例 AST/ALT 及胆红素增高 | 常见 |
| 急性脂肪肝 | 3 | 恶心,呕吐,腹痛 | AST/ALT 增高(100~1000 U/L),胆红素>5 mg/dL,凝血酶原时间延长† | 罕见 |
| HELLP 综合征 | 2,3 或产后 | 腹痛,恶心,呕吐 | AST/ALT 增高(60~1500 U/L),血小板<100 000/mm³,LDH>600 U/L,微血管病性贫血 | 3%~25% |

*指妊娠3月期,1为初孕3月;2为中3月;3为末3月。
†有助于与 HELLP 综合征的鉴别,因其凝血酶原时间、部分凝血激酶时间和纤维蛋白原一般皆仍正常。
ALT=谷丙转氨酶;AST=天冬氨酸转氨酶;HELLP=溶血、肝酶增高、血小板减低综合征;LDH=乳酸脱氢酶。

## 孕妇特有肝病

妊娠剧吐(hyperemesis gravidarum)时,肝转氨酶水平可能暂时增高(表 154-1)。正常妊娠时,约 10% 能检出生化性胆汁淤积,即循环中胆酸增高。但显症性胆汁淤积只见于 1%~5% 孕妇,且一般皆在妊娠中和末 3 月。多数病人只有瘙痒症状(妊娠瘙痒,pruritus gravidarum),少数症状较重,包括剧烈瘙痒、黄疸和脂泻。后者可能为一遗传性胆汁淤积素因,以南美印第安人和瑞典裔妇女为多。妊娠期胆汁淤积为一自限性症候,产后即可自行消失。轻度病变对母亲和胎儿皆无风险,但如病情甚重,则可面临早产和胎儿夭亡的风险。轻度妊娠期胆汁淤积症状,可以抗组胺药或考来烯胺治疗;重型则须严密监护,因有早产可能。还应让病人了解:下次妊娠时,这些症候仍易复发。

孕妇急性脂肪肝(acute fatty liver)的特征是肝细胞有小泡性脂肪聚集和肝坏死。情况很像线粒体脂酸氧化障碍所致,有些病例则与胚胎长链 3-羟酰辅酶 A 脱氢酶(LCHAD)缺乏有关。发生率估计每 6500~13 000次妊娠中约有 1 例。约半数患者为初产妇。特异诊断只有从肝细胞中发现小泡性脂肪小滴才能作出,但就处理而言,此举并非必不可少,如有凝血障碍,则可免除。由于急性脂肪肝产后几皆可自行消失,因此治疗之道当首选立即引产。分娩后病情仍每况愈下,应考虑肝移植。妊娠脂肪肝今后妊娠常不致再复,但如有胎儿 LCHAD 缺乏,则预期复发率为 25%。

HELLP 综合征是以溶血(***h***emolysis)、肝酶增高(***e***levated ***l***iver enzyme)和血小板减低(***l***ow ***p***latelets)为特征的妊娠期病变。这是在严重先兆子痫和子痫情况下发生的肝微血管病,发生率 2%~12%。年龄较大的经产妇,更易发生 HELLP 综合征。但经典性高血压、蛋白尿和浮肿三联征,则非诊断所必要。患者可在妊娠中或末 3 月甚至在产后发生 HELLP 综合征。症状与妊娠期急性脂肪肝相似,如腹痛、恶心、呕吐等。少数病例可能发生包膜下血肿,导致肝破裂和循环衰竭。实验室检查常非特异性,但常有贫血(血细胞比容<30%)、转氨酶水平增高、血小板计数减低(<100 000/mm³)等。乳酸脱氢酶(LDH)常在 600 U/L 以上。凝血酶原时间、部分凝血激酶时间和纤维蛋白原等一般正常,故对妊娠期急性脂肪肝的鉴别不无助益。血涂片提示血管内溶血。如做肝活检,可见局灶性肝细胞坏死和肝窦内纤维蛋白沉积。

治疗以立即引产为上策。妊娠时间不到 37 周的,可用皮质类固醇以促使胎肺成熟,争取情况允许时尽早分娩,改善母亲健康状况。产后此症一般皆能自行消失。血小板减少持续如故者,血浆置换(plasmapheresis)可能收效。据两项大系列分析,HELLP 综合征复发率为 3%~25% 不一。

## 妊娠期慢性肝病

慢性肝病特别是肝硬化妇女,生育力减低。虽然如此,晚期肝病妇女仍有妊娠见到,轻至中度肝病妇女妊娠则更有一定频度。一般说来,妊娠也不会影响内在肝病的历程。但如肝病甚重,也会使患者面对妊娠并发症的风险,如静脉曲张出血和胎儿夭亡。肝硬化病人,预防胃肠道出血亦非必要。但接受特定药物治疗,如皮质类固醇治疗自身免疫性慢性活动性肝炎、铜螯合剂治疗 Wilson 病等,妊娠期间仍不可废。

## A 级论证文献

❶Buchmiller CF, Kleiman-Wexler RL, Ephgrave KS, et al. Liver dysfunction and energy source: Results of a randomized clinical trial. J Parenter Enteral Nutr, 1993, 17: 301 - 306.
静脉营养时肝功能异常与能量来源的随机研究证明糖类与脂肪热量平衡及其他措施,能使肝功能失常减轻。
❷Buchman AL, Ament ME, Sohel M, et al. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral trial. J Parenter Enteral Nutr, 2001, 25: 260 - 268.
作者等的安慰剂对照试验证明胆碱缺乏可使接受静脉营养病人发生可逆性肝异常,输注时添加胆碱则能使之减轻,此举也使人体需要胆碱得到证明。
❸Magann EF, Bass D, Chauhan SP, et al. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstet Gynecol, 1994, 171: 1148 - 1153.
作者等的研究证明:妊娠37周前为HELLP综合征病人应用类固醇可使病情稳定。

## 推荐阅读

Bacon DR. Hemochromatosis: Diagnosis and management. Gastroenterology, 2001, 120: 718 - 725.
血色病诊断和治疗的实施步骤。
Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U. S. patients with phenotypic hemochromatosis. Ann Intern Med, 2003, 34: 165 - 171.
作者等对美国表型血色病患者的研究证明:血清铁蛋白水平对晚期肝硬化的发生有预测作用,铁蛋白<1000 μg/L的,不会发生肝硬化。
Riordan SM, Williams R. The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. J Hepatol, 2001, 34: 165 - 171.
Wilson病基因与表型多样性,强调基因突变与该病不同临床表现的关系。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,范懿,王小磊 校)

# 第155章
# 酒精和非酒精性脂肪性肝炎

Anna Mae Diehl

## 定义

脂肪性肝炎是脂肪性肝病的中间阶段,从临床相对良性的脂肪变性到肝硬化,都是脂肪性肝病的范畴。酒精性脂肪性肝炎(alcoholic steatohepatitis)见于某些有饮酒习惯的人。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis)的组织病理学表现相同,但与抗胰岛素状态(insulin-resistant states)强烈相关,包括肥胖(第233章),Ⅱ型糖尿病(第242章),广泛性脂肪营养不良,应用某些药物(见后文)等情况。

脂肪性肝炎是脂肪小滴在肝细胞内聚集,外为急性和慢性炎症细胞的点状汇集(图155-1)。这些肝细胞中,有些可能含有Mallory小体,后者是普遍存在的细胞角质绳索样凝缩。脂肪性肝炎须与单纯性脂肪变性(steatosis)区别开来,前者在肝窦处和肝小静脉末端常有纤维组织(Ⅰ型胶原)聚集。因此脂肪性肝炎可能发展为肝硬化。

## 流行病学

酒精性和非酒精性脂肪性肝炎的总发生率及患病率现仍未详,但日本、西欧和美国由腹部超声检查诊断的脂肪性肝病患病率,约占成年人口的20%。因血清转氨酶水平轻度增高而做肝活检的无症状者中,脂肪变性约为脂肪性肝炎的一倍。如果在选择性较低的队列中情况也是这样,则一般成年人口中脂肪变性发生率约为14%,脂肪性肝炎约6%。有证据显示:脂肪性肝炎病人中,约10%~50%将发生肝硬化,也就是说,成年人口中与脂肪性肝病有关的肝硬化多达3%。

## 病理

按脂肪性肝病“多次袭击”设想,脂肪变性就是始发袭击,它使肝脏对二次袭击易感,更易受到损伤,终致脂肪性肝炎。后者又使肝的易损性更为加剧,最终发生肝硬化。

在实验动物中,很多因素都能促使脂肪变性发展为脂肪性肝炎,这些因素促使活性氧(reactive oxygen)生成,从而增加促炎细胞因子即肿瘤坏死因子(TNF)-α在肝内的表达。在人类,有些有脂肪肝的肥胖病人,因做空回肠旁路手术,造成盲袢内细菌增生和吸收不良,而肝细胞则因接触门脉血中内毒素,诱导TNF-α及其他促炎性细胞因子,与此同时,抗氧化防御能力又已减低,因此可使脂肪变性迅速发展为脂肪性肝炎。TNF-α或其某一受体的多态性(polymorphisms),在脂肪性肝炎病人中也比单纯性脂肪变性者要多。

## 临床表现

酒精和非酒精性脂肪性肝炎可以毫无症状,但隐匿的体质性症状如周身不适及软弱等还是常见的。细致查体发现肝大的,几达75%。如已发生充分纤维化引起门脉高压,就可能发生脾大、蜘蛛痣、掌红斑、男子乳腺增大、腹水、下肢浮肿、门脉高压出血及肝性脑病。重度脂肪性肝炎也能引起黄疸、凝血障碍

或发热。

严重酒精性脂肪性肝炎的典型表现是大量饮酒病人突发肝大、压痛、黄疸及发热。患者常有流感样前驱症状如不适、纳差、软弱等。这些症状可能促使病人减少饮酒量，而这又可能引起停酒相关症候（第17章）。有些病人可因肝失代偿及其相关情况如停酒症候、胃肠出血、感染或胰腺炎等须住院。虽然多数人在戒断早期即逐渐恢复，有些人虽已戒酒并对有关问题积极调治，病情仍在恶化。TNF-α、IL-12、IL-6、IL-8 等浓度大多增高，细胞因子水平最高的，死亡率也最大。而在恢复期，血清细胞因子水平也会逐渐减低。

## 诊断

诊断酒精和非酒精性脂肪性肝炎，须介入和非介入性检查并用，因为还没有一种单项检查，敏感性及特异性完全可信。患者一般都有丙氨酸和天冬氨酸转氨酶增高，查血时意外发现，γ-谷氨酰转肽酶亦可增高，有些人则有肝大或在腹部超声检查时意外发现脂肪肝。还有个别肝病患者，以脾功能亢进、消化道出血或脑病为其首发症候。

### 病史和体检

应注意寻找病毒性肝炎（第151章）的危险因素。虽然罕见情况下基因型3的丙型肝炎可能引起脂肪变性，但诊断慢性乙型或丙型肝炎，一般即能排除酒精及非酒精性脂肪性肝炎；当然，同时存在也是可能的。

要注意了解生平饮酒情况。男子每日 >60 g、女子 >20 g 发生酒精性脂肪性肝炎的风险即可增加；非酒精性脂肪性肝炎病人，较低摄人量亦可使肝损害加重。还要注意了解与非酒精性脂肪性肝炎有关的药物接触情况（表155-1）。肥胖、Ⅱ型糖尿病和其他抗胰岛素综合征（如脂肪营养不良、血脂异常、多囊性卵巢综合征）以及更少见的遗传病等，也与非酒精性脂肪性肝炎有关。

病史和体检还须包括其他类型慢性肝病线索的全面追索，如自身免疫肝炎（第152章），血色病（第154章，第225章），$\alpha_1$-抗胰蛋白酶缺乏（第154章），Wilson 病（第154章，第224章），原发性胆汁性肝硬化（第156章），原发性硬化性胆管炎（第158章）等。

**表 155-1**

**非酒精性脂肪性肝炎的可能病因**

**药物**
- *细胞毒性或细胞生长抑制性药物*
  - L-天冬酰胺酶
  - 阿扎胞苷
  - 偶氮丝氨酸
  - 阿扎尿苷
  - 博来霉素
  - 氨甲蝶呤
- *抗生素类*
  - 嘌罗霉素
  - 四环素
- *其他药物*
  - 胺碘酮
  - 香豆素
  - 二氯乙烯
  - 乙硫氨酸
  - 溴乙烷
  - 雌激素
  - 弗雷托（三甲基二氢喹啉）
  - 糖皮质激素
  - 肼（联胺）
  - 降糖氨酸
  - 乳清酸
  - 哌克昔林马来酸盐
  - 沙弗洛尔
  - 静脉营养

**遗传性和获得性代谢病**
- *先天性代谢缺陷*
  - 血中β脂蛋白缺乏症
  - 先天性广泛性脂肪营养不良
  - 家族性肝脂肪变性
  - 半乳糖血症
  - 糖原病
  - 遗传性果糖耐受不良
  - 同型半胱氨酸尿症
  - Prader-Willi 综合征
  - 系统性肉碱缺乏
  - 酪氨酸血症
  - Refsum 综合征
  - Shwachman 综合征
  - Weber-Christian 综合征
  - Wilson 病
- *获得性代谢障碍*
  - 2型糖尿病
  - 脂肪营养不良——药物诱发性
  - 炎症性肠病
  - 空回肠改道
  - 夸希奥科（kwashiorkor）和消瘦
  - 肥胖

表中各条系按英文字母排序。 ——译者

基础肝病的轻重,可由肝硬化症候评估(第156章),如黄疸,黑尿,粪中胆汁缺失,瘙痒,消化道出血,腹水或下肢浮肿,以及人格改变,失眠,记忆力减低或注意力不能集中,扑翼样震颤,惊厥,昏迷等。

### 检血

血清谷丙转氨酶、天冬氨酸转氨酶及γ-谷氨酰转肽酶水平增高一般在4倍以下,增高10倍以上的情况极为罕见,如有,提示另一诊断或合并药物或病毒性肝损伤。肝酶水平与内在肝病轻重不很平行,不能预测哪些病人是脂肪变性而非脂肪性肝炎,有无肝硬化。很多酒精性脂肪性肝炎病人,天冬氨酸转氨酶至少比谷丙转氨酶高出一倍,而非酒精性脂肪性肝炎病人在发展到肝硬化以前,一般不会出现这种类型的肝酶改变。酒精和非酒精性脂肪性肝炎病人γ-谷氨酰转肽酶水平都常增高,此酶增高还是胰岛素抗性的敏感指标。肝脂肪变性时,肝酶水平常为正常。有些酒精和非酒精性脂肪性肝炎病例,血清碱性磷酸酶水平也伴有轻微(1.5~2倍)增高。如增高幅度更大,应立即想到伴有胆管病或肝浸润性病变(第154章,第158章)。另如血胆红素、白蛋白、氨、凝血酶原时间及血小板计数等,也都有助于肝病程度的评估。

血糖增高和血脂异常(总脂蛋白及低密度脂蛋白水平增高,高密度脂蛋白水平减低,高甘油三酯血症等)亦与酒精和非酒精性脂肪性肝炎有关。但自体抗体检查一般皆为阴性,病毒标志、$\alpha_1$-抗胰蛋白酶表型、转铁蛋白饱和度(transferrin saturation)及血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin)等皆正常。但有些酒精性脂肪性肝炎病人,可能也有慢性病毒性肝炎。很多非酒精性脂肪性肝炎病人,即使未检出*HFe*基因突变,也有高铁蛋白血症及转铁蛋白饱和度增高。

### 影像检查

腹部超声是最常用于肝脂肪变性筛查影像的技术,但与肝活检比较,超声影像上脂肪肝的阳性预期值只有77%,阴性预期值仅67%。CT的敏感性逊于超声。腹部磁共振成像(MRI)是检查肝脂肪变性并作定量评估的最可靠非介入性方法。最重要的是,这些影像检查大多都不能区分单纯性脂肪变性与脂肪性肝炎,在肝纤维化引起明显门脉高压前,也不能确定肝硬化。

### 肝活检

肝活检是证实临床疑为酒精及非酒精性脂肪性肝炎的金标准,特别是查体或检血所见提示不止一种类型肝病时。活检也是脂肪性肝病最敏感的分期方法,因为组织学征象即能对脂肪性肝炎与脂肪变性作出鉴别,并能在门脉高压发生明显后果前很久,发现肝纤维化。因此只要确诊将影响对病人的处理,就应做此检查。由于发生肝相关性发病率和死亡率风险最大的人,最易出现这种情况,因此很多临床医师把活检限于年龄45岁以上的肥胖或糖尿病者,因为这些人发生晚期纤维化的风险最大。

## 预防

### 一级预防

戒酒是对酒精性脂肪性肝炎的一级预防。人类脂肪肝,通过膳食调整和运动(改善胰岛素抗性),可以减少作为非酒精性脂肪性肝炎发生基础的脂肪肝状态。

### 二级预防

已发生酒精或非酒精性脂肪肝病的人,凡能增加肝氧化应激的情况,都能促使脂肪变性向脂肪性肝炎发展。故患者应戒酒,并考虑补充抗氧化剂,或做抑制内源性因素的治疗,以减少TNF-α的产生。但是有关这方面的干预资料,目前还只限于动物实验模型。

## 治疗(表155-2)

### 酒精性脂肪性肝炎

皮质类固醇●,●和己酮可可碱(pentoxifyllin)●对严重酒精性脂肪性肝炎住院病人的疗效,已为前瞻性、随机性、安慰剂对照试验所证明。现知二者都能

**表 155-2**

**非酒精性脂肪性肝炎的治疗**

| 轻至中度* | 重度† |
|---|---|
| **酒精性脂肪性肝炎** | |
| 戒酒<br>加强膳食营养 | 戒酒<br>肠道或胃肠外营养<br>治疗酒精性脂肪性肝炎<br>泼尼龙(每日 40 mg 口服)‡ 或<br>己酮可可碱(400 mg 口服每日 3 次)<br>治疗并存疾病 |

| **体重指数 <27** | | **体重指数 >27** | |
|---|---|---|---|
| 无糖尿病 | 糖尿病 | 无糖尿病 | 糖尿病* |
| **非酒精性脂肪性肝炎** | | | |
| 维生素 E | 二甲双胍或噻唑二烯酮<br>维生素 E | 膳食或运动<br>维生素 E | 膳食或运动<br>二甲双胍或噻唑二烯酮<br>维生素 E |

* 4.6×(病人凝血酶原时间 - 对照凝血酶原时间) + 胆红素(mg/dL) ≤32。

† 4.6×(病人凝血酶原时间 - 对照凝血酶原时间) + 胆红素(mg/dL) ≥32。

‡ 有活跃系统性感染病人禁忌。

抑制促炎性细胞因子(proinflammatory cytokines)的产生或其活力,而使与肝有关的死亡率减低约 50%。因此如无禁忌,严重酒精性脂肪性肝炎病人应给予皮质类固醇(泼尼龙口服每日 40 mg 共 4 周)或己酮可可碱(400 mg 口服每日 3 次共 4 周)。维持量则不作推荐。所有酒精性脂肪性肝炎病人,都应强调戒酒,转请酒精康复服务中心处置,能提高长期效果(第 17 章)。饮酒积极的酒精性脂肪性肝炎病人,应劝其补充维生素 B,注意膳食营养。

## 非酒精性脂肪性肝炎

治疗对非酒精性脂肪性肝炎的自然病史有何影响,几无所知。虽然如此,仍应建议调整膳食,注意运动。即使只是轻微的体重减低(约减 10% ~20%),也能提高胰岛素敏感性,并使非酒精性脂肪性肝炎改善。相形之下,快速极度减肥,则可加速非酒精性脂肪性肝炎向肝硬化的发展,也会使胆石的发生风险增加。维生素 E 每日 400 ~600 IU 也许是安全的,但其功效仍未证实。明显的Ⅱ型糖尿病及多囊性卵巢综合征病人,应用胰岛素增敏剂如二甲双胍(metformin)或其第二代噻唑二烯酮。血脂异常应予矫治(第 211 章),从理论上说,减低甘油三酯水平对非酒精性脂肪性肝炎病人可能有利,顽固病人也有人主张以熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid)治疗。

## 向肝硬化发展

因严重酒精性脂肪性肝炎而住院的病人中,约 50% 将在 5 年内发生肝硬化,特别是组织学检查显示肝损害严重、继续饮酒以及女性患者,发生更多。相对无症状的酒精或非酒精性脂肪性肝炎病人,也能发生肝硬化,他们的肝纤维化是在一二十年中缓渐发生的,一直未被察觉,直至发生明显的门脉高压症候(如脾功能亢进或腹水)。约 10% ~20% 酒精性脂肪性肝炎病人在 5 ~10 年内发生晚期纤维化或硬化。非酒精性脂肪性肝炎病人的发展速度可能也与此相似,提示预后不祥的情况是年龄,肥胖,Ⅱ型糖尿病。

肝硬化病人的天然病程也与此相似,无论它是由酒精还是非酒精性脂肪性肝炎引起的(第 156 章)。无明显晚期肝病临床征象(即腹水、黄疸、脑病或消化道出血等情况)的代偿良好的肝硬化病人,每 10 年约有 25% ~30% 病例发生以上某一或一种以上并发症。虽然如此,在肝的有关并发症发生前,死于肝病的仍很少,代偿良好的肝硬化病人,与肝有关的 10 年死亡风险 <10%。但是他们一旦发生与肝有关的并发症,则 5 年中肝相关死亡风险即剧增至约 50%。酗酒加速肝脏失代偿,并使肝硬化病人与肝相关的死亡风险增加一倍。

肝硬化的诊断一旦确定,就要注意监护病人静脉曲张、腹水、脑病和肝肿瘤的发生,并予相应治疗。为预防或平息肝硬化并发症而进行的综合治疗(第 156 章),对酒精和非酒精性脂肪性肝炎病人都是有效的。如 β 受体阻滞剂和硝酸盐可使食管或胃静脉曲张病人门脉高压性出血的发生率减低;限钠膳食和利尿剂减少腹水及浮肿的发生;乳果糖(lactulose)减轻肝性脑病;诺氟沙星(norfloxacin)减少复发性自发性细菌性腹膜炎的风险等。甲肝和乙肝疫苗则能保护非免疫性肝硬化病人,防止这些病毒感染。定期进行腹部超声和血清甲胎蛋白(α-fetoprotein)筛查,以及早发现肝细胞癌。最后,失代偿性肝硬化和尚限肝内的小型肝细胞癌,可由肝移植(第 157 章)提高病人存活率。

多数移植中心都不主张对酒精性肝病者做移植治疗，除非病人确已戒酒至少6月以上。但已戒酒者以肝移植治疗酒精性肝病，收效殊佳，移植后5年存活率可达85%。

## A 级论证文献

❶Carithers RL, Herlong HF, Diehl AM, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: A randomized multicenter trial. Ann Intern Med, 1989, 110: 685 - 690.
甲泼尼龙治疗严重酒精性肝炎的多中心随机试验。

❷Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med, 1992, 326: 507 - 512.
泼尼龙治疗严重酒精性肝炎的随机试验。

❸Akrividis E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology, 2000, 119: 1637 - 1648.
己酮可可碱改善严重酒精性肝炎病人短期存活率的双盲安慰剂对照试验。

## 推荐阅读

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med, 2002, 346: 1221 - 1231.
非酒精性脂肪肝病的综述。

Bui Han SH. Alcoholic hepatitis. Curr Treat Options Gastroenterol, 2001, 4: 511 - 516.
酒精性脂肪性肝炎的临床特征和治疗选项的评述。

Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis, 2001, 21: 27 - 41.
归纳动物实验和人类资料，提出非酒精性脂肪性肝炎的可能发生机制。

Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndrome. Semin Liv Dis, 2001, 21: 17 - 26.
有关非酒精性脂肪性肝炎的临床文献综述。

Marchesini G, Bugianesi E, Forrali G, et al. Nonalcoholic fatty liver: steatohepatitis and the metabolic syndrome. Hepatology, 2003, 37: 917 - 923.
作者等认为由非介入性检查得到的资料，对非酒精性肝病的晚期组织学发展类型有预测作用。

(王贤才 译；王小磊，范懿 校)

# 第 156 章
# 肝硬化及其后发病

Scott L. Friedman
Themas D. Schiano

## 概说

### 定义和一般特征

肝硬化(cirrhosis)是肝实质纤维变性并由此引起结节形成。它是针对各种病因所致慢性肝损伤作出的持续性创伤愈合反应的结果(表 156-1)。肝硬化的临床表现差异至大,从无症状到肝衰竭,决定于内在肝病的性质和轻重,还与纤维变性的程度有关。临床症候可大致分为肝细胞功能障碍(如黄疸和凝血功能失常)和肝实质物理结构破坏(如胃食管静脉曲张与腹水)两方面(表 156-2)。

### 流行病学

约 40% 肝硬化病人皆无症状。他们的肝硬化,可能是常规体检或尸检时发现的。美国肝硬化总发生率估计为每 10 万人口中 360 例,即共约 90 万例。绝大部分皆为酒精性肝病(第 17 章,第 157 章)或慢性病毒感染(第 152 章)。

肝硬化在世界各地都是死亡的重大原因,也是美国肝胆和消化系统最常见的非肿瘤性死亡原因,每年以此死亡的约 30 000 人。还有 10 000 人死于肝癌(第 202 章),其中大多也是在肝硬化基础上发生的;近 10 年来,死于肝癌的人数已在增加。肝硬化是肝移植的最常见适应证(第 157 章)。

### 病理生理

无论病因为何,肝硬化的瘢痕组织化学成分都是相似的,即由细胞外基质分子、I 型和 Ⅲ 型胶原(即“纤丝”胶原,fibrillar collagen)、磺化蛋白多糖(sulfated proteoglycans)和糖蛋白(glycoproteins)等构成。这些瘢痕成分在肝内聚集,是净量的增长而不仅是原有基质的萎陷。虽然结节周围的硬化条带是最易看到的瘢化形式,但与肝功能衰退更直接相关的则是窦周隙

**表 156-1**

| 肝硬化病因 |
|---|
| 自身免疫性肝炎 |
| 酒精性肝损伤 |
| 药物或毒素性肝损伤(如碘胺酮,四氯化碳,氨甲蝶呤,维生素 A) |
| 乙、丙、丁型病毒性肝炎 |
| 代谢病 |
| $\alpha_1$-抗胰蛋白酶缺乏 |
| 糖类代谢障碍(如糖原病,半乳糖血症) |
| 血色病及其他铁代谢障碍 |
| 酪氨酸血症 |
| Wilson 病 |
| 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或脂肪肝 |
| 血管性紊乱 |
| 慢性右心衰竭 |
| Budd-Chiari 综合征 |
| 长期门静脉血栓形成 |
| 遗传性出血性毛细血管扩张(Osler-Weber-Rendu 病) |
| 胆道病变 |
| 原发性胆汁性肝硬化 |
| 囊状纤维变性 |
| 胆酸病(如 Byler 病) |
| 长期大胆管梗阻所致继发性胆汁性肝硬化 |
| 原发性硬化性胆管炎 |
| 胆道闭锁 |
| 先天性肝内胆管稀少 |
| 进行性家族性肝内胆汁淤积 |
| 营养不良及空回肠改道术后 |
| 隐原性病变 |

**表 156-2**

| 肝硬化后发病 |
|---|
| **肝合成功能衰竭的后果** |
| 低蛋白血症及凝血障碍 |
| 黄疸 |
| 易致感染 |
| 蛋白－热量性营养不良 |
| 肾功能失常 |
| 胆石症 |
| 瘙痒 |
| 药物代谢改变 |
| 肝性骨营养不良 |
| 性腺功能衰竭 |
| **门脉高压的后果** |
| 脾大及脾功能亢进 |
| 胃肠出血 |
| 　食管胃静脉曲张 |
| 　异位静脉曲张 |
| 　门脉性胃病 |
| 腹水 |
| 　自发性细菌性腹膜炎 |
| 　肝性水胸 |
| 　疝 |
| 肝肾综合征 |
| 肝性脑病 |
| 肝肺综合征或门肺高压症 |
| **肝细胞癌(第202章)** |

(Disse 腔)内皮下早期沉积的基质分子,即所谓肝窦"毛细血管化"(capillarization)(图 156-1)。

在努力追索肝硬化瘢痕成分的细胞来源时,终于明确基质主要是由星形细胞产生的。人类病变和动物模型都表明:这些间质细胞从维生素 A 含量甚丰的静息性窦周细胞,激活为增生性和纤维生成性细胞型,维生素 A 含量则已减低。星形细胞活化,是迄今所见各种实验性肝损伤都有的现象,包括慢性胆管梗阻等。肝损伤时星形细胞基质生成增多,不仅是细胞数量的增加,每个细胞的基质产量也是增加的。细胞增生主要由细胞因子即血小板生长因子(PDGF)调节,而纤维生成则是转化生长因子－β(TGF-β)激起的,人类肝硬化时,它的信使 RNA 水平明显增高。活化的星形细胞也能收缩和分泌蛋白酶,重塑肝细胞外基质。目前对慢性肝损伤时的瘢痕形成,尚无可靠疗法使之停止或逆转。因此防止不可逆性瘢痕化的最有效方法,还是尽可能清除原发损伤因素,这样做也能使病情得到很大改善。

## 肝硬化的诊断和预后

肝活检仍然是确诊肝硬化、鉴定病因和评估瘢痕形成程度的金标准。活检取样应大到足以对门管区

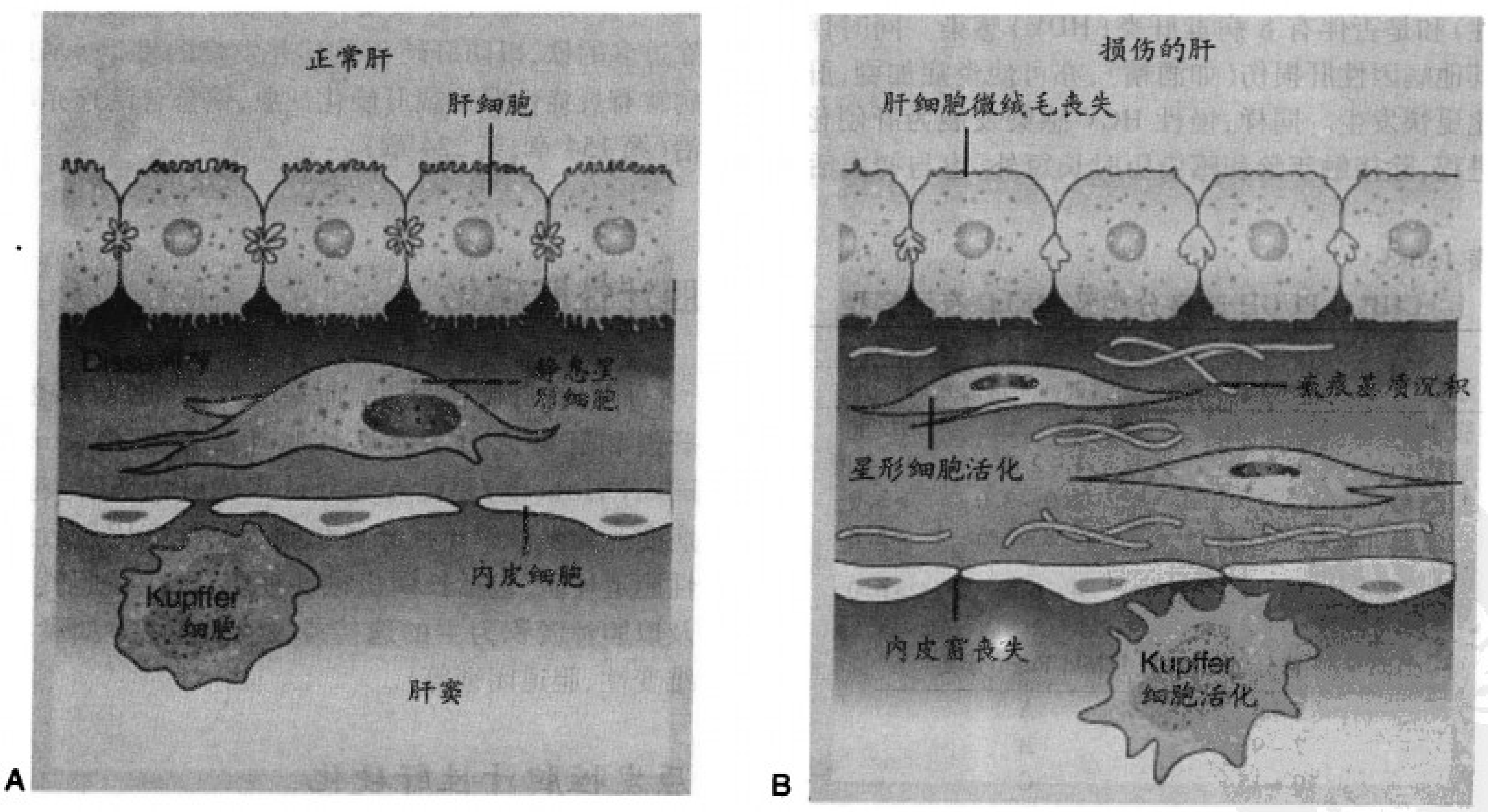



**图 156-1** 纤维增生性肝损伤时的肝窦情况。Disse 内皮下间隙(窦周间隙)和肝窦回应肝损伤而作出的改变,包括细胞反应和胞外基质成分的改变。星形活化导致瘢痕(纤丝形成)基质聚集。由此又会促使肝细胞微绒毛及肝窦内皮窗的丧失,破坏肝功能。肝损伤时 Kupffer 细胞(巨噬细胞)也被激活,促使星形细胞旁分泌活化。(由 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis:an integrated cellular response to tissue injury 〈mini-review〉. J Biol Chem,2000,275:2247－2250. 惠允引用。

(portal tracts)和中心区进行检查。超声和计算机体层扫描(CT)虽能反映肝硬化的典型特征(结节性,肝体积缩小,左叶突显)和门脉高压的存在(脾大,静脉曲张,门静脉血倒流),但不能作出诊断。纤维化的非介入性(即血清)标志现正开发中,尚难普遍应用。

由于正常肝脏的巨大功能储备,肝细胞受到破坏剩余的肝实质仍能产生白蛋白和凝血因子之类蛋白,因此通常只有广泛性肝损伤时,肝储备才会丧失。

Child-Pugh-Turcotte 分类(Child 积分)和末期肝病模型积分系统(表 156-3)都以肝合成功能失常参数,协助对晚期肝病患者的预后评估。迄今对肝功能储备尚无动态试验被肯定及广泛采用。肝硬化病人从事任何类型手术治疗,发病率和死亡率风险都会增高,并与手术前 Child 评分极为平行。

## 病毒后肝硬化

乙肝病毒(HBV)和丙肝病毒(HCV)感染所致慢性肝炎,是亚洲和非洲所见肝硬化的主要病因,也是西方肝硬化的主要病因之一(第 152 章)。慢性 HBV 感染时,发展为肝硬化的速率受炎症和小叶变形程度的影响。而这些又决定于病毒复制活力(即 e 抗原阳性)和是否伴有 δ 病毒肝炎(HDV)感染。同时伴有其他病因性肝损伤(如酒精),亦可使炎症加剧,肝硬化更快发生。同样,慢性 HCV 感染发展为肝硬化的进程,除接触年龄和感染历时长短外,也与初次活检时肝损害程度有关。虽然慢性 HBV 及 HCV 感染病人,发生肝硬化大多是历经多年的隐匿过程。HCV 感染发展为肝硬化,平均约 30 年,主要危险因素已知有年龄较大、男性、同时饮酒等项。肝移植后 HBV 或 HCV 复发,肝硬化亦可以特快进度发生。慢性 HCV 病人中,约 25% 发展为肝硬化。

慢性乙、丙型病毒性肝炎治疗的主要目的之一是使肝内炎症程度减轻,从而有可能防止肝硬化的发生。实际上,在以拉米夫定(lamivudine)治疗的乙型肝炎和以 α-干扰素或利巴韦林(ribavirin)治疗的某些丙型肝炎病例组中,肝纤维化和硬化就有恢复性剧变的报道(第 152 章)。药物治疗能否改变失代偿病史和病毒感染后肝硬化病人中肝细胞癌发生率的问题,亦在关注中。

**表 156-3**

**CHILD-PUGH 改良分类及 MELD 存活模型**

| 参数 | 评分 1 | 评分 2 | 评分 3 |
|---|---|---|---|
| 腹水 | 无 | 轻 | 中/重 |
| 脑病 | 无 | 1~2 度 | 3~4 度 |
| 胆红素(mg/dL) | <2.0 | 2.0~3.0 | >3.0 |
| 白蛋白(mg/L) | >3.5 | 2.8~3.5 | <2.8 |
| 凝血酶原时间(增加秒数) | 1~3 | 4~6 | >6.0 |

| 总分 | Child-Pugh 分类 |
|---|---|
| 5~6 | A |
| 7~9 | B |
| 10~15 | C |

MELD = (0.95 × log〈肌酐〉 + o.378 × log〈胆红素〉 + 1.12 × log〈INR〉 + 0.643) × 10*

*由 http://www.mayp.edu/int-med/gi/model/matomodl-5-unos.htm 直接计算 MELD 积分。

MELD = 末期肝病模型。

## 遗传病与肝硬化

有几种先天性代谢缺陷,可因金属或代谢物的积累而发生肝硬化(第 154 章)。金属或代谢物异常聚集是共有特征,但炎症常甚轻微。最常见的是血色病,硬化的肝高度肿大,一般须经数十年历程(第 225 章)。早期诊断至关重要,以争取在发生硬化前,清除过多的铁,以防肝硬化及其并发症的发生。Wilson 病常有炎症性肝病或肝硬化征象,铜螯合治疗亦可矫治(第 154 章,第 224 章)。

## 胆汁性肝硬化

胆汁性肝硬化为胆管阻塞所致结节性纤维化,有肝内和肝外之分。***原发性胆汁性肝硬化***(primary biliary cirrhosis)是已有充分认识的肝内胆管炎症性病变。***继发性胆汁性肝硬化***则为其他病因所致纤维性胆道梗阻,包括长期机械性梗阻、硬化性胆管炎以及以胆汁淤积为主的遗传或发育性病变(如囊状纤维变性、胆道闭锁等)。

## 原发性胆汁性肝硬化

原发性胆汁性肝硬化(PBC)为一免疫性疾病,病因不明,特征为肝内胆管进行性破坏和有抗线粒体抗体存在。女性发病至为突出(10:1)。各种族皆有发

现;但以北美和欧洲白人最为常见。自身免疫袭击胆管可能是重要发病因素,但其诱发事项以及遗传和环境因素作用的大小,仍未明了。胆管上皮细胞凋亡(apoptosis)和细胞衍生蛋白在细胞表面的表达可能引起自身免疫的攻击。本病常伴有其他自身免疫病,如干燥综合征,CREST综合征(第281章),类风湿性关节炎(第278章),甲状腺炎(第239章),恶性贫血(第175章),肾小管性酸中毒(第113章)等。

## 临床表现

本病主要发生在中年妇女,因意外发现碱性磷酸酶活力增长3~4倍,或因疲惫、瘙痒前来就诊,而被追查到此症。转氨酶常有轻度(2~3倍)增高。血清中检出AMA,一般就会再做肝活检,从而得以明确诊断。非典型表现也有几种类型,如AMA阴性、生化及活检所见符合的妇女(约5%);AMA阳性、活检符合而肝生化试验正常的妇女(约15%);以及性别为男性(约10%)等。

隐匿发生的瘙痒,是最典型症状。病因不详,任何阶段都可发生。疲惫亦常见。还可见到脂溶性维生素吸收不良所致症状。还可能有其他自身免疫的症状,主要如眼或嘴干燥及关节炎等。随着病情的进展,即有黄疸、皮肤干燥及黄瘤出现,肝脾肿大但无触痛。及至发生肝硬化,可能转以门脉高压和肝衰竭症状为主。骨质疏松和骨软化可导致骨折。

除AMA外,实验室检查主要改变为血清IgM增高(95%)、高胆固醇血症及其他自体抗体如类风湿因子(70%)、抗平滑肌抗体(65%)、甲状腺特异性或抗核抗体等。凝血酶原时间延长和白蛋白减少已是后期典型表现。

根据AMA阳性及活检的相应改变,即可诊断PBC。肝外胆管病应以腹部影像检查除外,内镜逆行胆胰管造影则无必要,除非实验室或临床所见不够典型。少数药物所致进行性胆管损伤,临床表现亦可与PBC相似,但它们不会有AMA。

**表156-4**

**原发性胆汁性肝硬化(PBC)病人的预后评估**

**MAYO PBC风险(R)评分**

R = 0.821 log(血清胆红素 mg/dL) − 2.53 × log(清蛋白 g/dL) + 0.039 + 年龄 + 2.38 × log(凝血酶原时间〈秒〉) + 0.859(如有水肿)

风险计分转化为存活函数的评估PBC患者个人存活率。其他模型强调静脉曲张出血为另一重要临床预后因素。

**PBC病人肝移植后生存的预后指数(PI)**

PI = 0.60 × log(血清胆红素 mg/dL) + 0.82 × log(血清尿素 mmol/L) + 1.14 + (1985年前移植) − 0.92 (腹水利尿治疗有效) + 1.70

| 风险评分 | 4月存活率 |
|---|---|
| <8.6 | 91% |
| 8.6−9.9 | 78% |
| >9.9 | 57% |

## 预后

PBC为一慢性进行性病变,一般须经多年方发展为肝衰竭。根据年龄、胆红素水平、血清白蛋白含量、凝血酶原时间、胃肠出血和浮肿程度等评估预后(表156-4),确定肝移植的最佳时机(第157章)。

## 治疗

熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid;UDCA)为一亲水胆酸,很早就发现能使PBC的进展放慢,提高未经肝移植的中至重病患者的存活率,也许是由于本品可使肝贮池中毒性胆酸浓度减低之故。但尚无长期(>4年)随访资料。治疗须注意补充脂溶性维生素(A,D,E,K)和钙。骨质疏松者须用二磷酸盐(bisphosphonates)(第258章)。瘙痒常用考来烯胺,较重者可用利福平、苯巴比妥、纳曲酮甚至血浆置换。肝移植一般皆可获得根治,但移植后PBC仍可复发。

# 继发性胆汁性肝硬化

继发性胆汁性肝硬化是各种病因性慢性胆管梗阻引起的(第158章)。一般说来,至少须经6月以上梗阻,才能发生肝硬化,但也有梗阻时间更短而发生肝硬化的报道。胆汁淤积有在肝内也有肝外,后者亦称“机械性”胆汁淤积。

## 病因

除PBC外,原发性硬化性胆管炎是肝内胆汁淤积的最常见原因(第158章)。大多数原发性硬化性胆管炎病人都是患有溃疡性结肠炎的男子,其次是Crohn病(第142章)。此时的胆汁淤积虽非完全性,

但却是进行性的，多数病例不出20年皆可发生肝硬化。内在炎症性病变活动程度与原发性硬化性胆管炎病程无相关性。原发性硬化性胆管炎还可合并胆管癌(cholangiocarcinoma)(第158章)，导致临床失代偿或发生胆管炎。

囊状纤维化患者，约25%死亡时已有肝内胆汁淤积及局灶性胆汁性肝硬化发生，但其肝病常无症状。硬化前损害主要为胆管增生和闭塞。

成人肝外胆汁淤积，最常见原因为结构性或机械性梗阻。常见损害如胆总管结石、胆管或胰腺癌、医源性狭窄、慢性胰腺炎(第145章，第158章，第201章)等。

### 临床和实验室特征

继发性胆汁性肝硬化的临床表现，最初是由其基础病变决定的。随着病情的进展，黄疸可能成为主要症状。瘙痒程度不一。长期梗阻病人，可因脂肪吸收不良而有脂泻及维生素A，D，E，K缺乏。由于维生素D吸收不良和钙缺乏，可能发生骨软化及骨质疏松。

肝碱性磷酸酶增高在所有肝试验中异常突出(增长4～5倍)，是继发性胆汁性肝硬化的典型表现。反映胆管损伤的其他血清测试结果亦有类似增高，包括γ-谷氨酰转肽酶和5'-核苷酸酶。但转氨酶水平增高不到2倍。高胆固醇血症常见。硬化性胆管炎及机械性梗阻病人，分别可有免疫学病变及细菌性胆管炎的有关标志出现。

### 治疗

治疗原则是确定和矫治胆汁淤积的基础病因。肝外梗阻应为胆道减压，如手术引流或胆道置管(biliary stent)(用于肿瘤)，有时可使严重纤维化和硬化改善。肝内胆汁淤积手术引流收效较差，处理只限于并发症的治疗。UDCA虽能改善生化参数，但不能阻止病变的进展，肝移植对大多数肝功能衰退病人皆有奇效(第157章)。

## 伴有肝硬化的其他病变

心肌病(第73章)、三尖瓣关闭不全(第72章)、肺部疾病(第64章)及心包缩窄(第74章)等所致长期右心衰竭，偶亦可致肝纤维化。临床表现多以心肺功能失常为主。肝脏改变可能以充血为主，胆红素增高(至达10倍之多)及凝血酶原时间(延长2～6秒)可极突出，而转氨酶增高则仅轻度(不到3倍)。

**非酒精性脂肪性肝炎**(non-alcoholic steatohepatitis；NASH)是一种与酒精性肝病相似的临床病理综合征，但是是在不饮酒的情况下发生的(第155章)。如基础病变未获矫治，亦可发生肝硬化。在美国和西欧，随着肥胖的不断增多，此症也在稳定增加。现在认为很多隐原性肝硬化，实际就是长期NASH。

除了与药物有关的非酒精性脂肪坏死外，药物性肝纤维化亦可见于应用异烟肼和抗代谢剂特别是氨甲蝶呤的病人(第150章)。因银屑病(第474章)或类风湿性关节炎(第278章)而应用氨甲蝶呤2年以上的病人，可能发生剂量依赖性纤维化。持续用药比间歇用药更易发生纤维化，同时伴有肝病或大量饮酒亦可使纤维化风险增加。累计剂量超过1.5～2 g时，应做监护性肝活检，因为大量纤维化可能在无症状时发生。

## 肝衰竭的后发病

### 低白蛋白血症和凝血障碍

肝硬化时血清白蛋白水平几乎都是减低的。血浆白蛋白浓度还受液体和营养状态的影响。蛋白尿所致白蛋白流失，可能是与肝硬化有关的几种肾病导致的，如丙型肝炎时的膜增生性肾小球肾炎(membranoproliferative glomerulonephritis)。低白蛋白血症造成血浆膨胀压(oncotic pressure)减低，可使液体从血管间隙逸出，引起组织水肿。

肝蛋白合成障碍的另一后果是发生凝血病(coagulopathy)，因为除因子Ⅷ外，所有蛋白性凝血因子都是肝合成的(第178章)。同时伴有的血小板减少(脾功能亢进所致)，更使出血风险增加。INR延长幅度一般比血清白蛋白更能反映肝功能失常程度。区分脓毒症伴随的消耗性凝血病(弥散性血管内凝血，DIC)与肝硬化凝血病，可测定因子Ⅷ水平，后者只在DIC时减低(第179章)。

### 黄疸(第149章)

血中胆红素增高程度，常与肝病轻重平行。肝实

质衰竭时发生黄疸,是因为肝细胞结合胆红素并将其排入胆汁的能力减低,故血清直接和间接胆红素水平增高。用于解毒和代谢的肝酶系统受累,使得肝硬化病人对药物毒性和超量更为易感。

### 蛋白-热量性营养不良

营养不良使肝硬化和接受肝移植病人的发病率与死亡率增加。肝硬化病人发生营养不良的诱发因素如肠水肿、腹泻和胆汁流通量减少所致营养素吸收不良,以及肝脏对很多水溶性维生素与微量元素储存减少。疲惫、味觉障碍(dysgeusia)、恶心、腹水以及与胃排空减低所致早饱感等,都会影响食欲,而使经口摄入的食物减少。葡萄糖耐受不良和糖尿病亦常见。

肝硬化病人纳差期间很易发生蛋白质的迅速流失。增加进食次数,防止长期禁食,可使营养平衡状态改善。轻度脑病不应看作营养治疗的禁忌。

### 易致感染

很多肝硬化病人空肠菌丛中兼性革兰阴性杆菌增多,其中有些活动能力减低。肠内菌丛的这种改变,可使发生革兰阴性菌血症的风险增加,因为细菌易由肠壁移位,而肠的正常通透性障壁也已受到破坏。低蛋白血症和腹水所致肠壁水肿则可促使细菌移位。肝硬化时,网状内皮系统活力减低。血清调理素活力亦低,可能是血清补体及纤连蛋白(fibronectin)减低所致。腹水中调理活力减低,可能诱发细菌性腹膜炎(第146章)。中性粒细胞吞噬和杀菌功能也有障碍。

由于门脉高压,肝硬化者发生感染的风险也会增加。特别是静脉曲张出血病人,就诊时20%已被感染,50%在住院期间发生感染。因此这些病人短期抗生素预防,可使感染发生率明显减低,存活率提高。肝性脑病(hepatic encephalopathy)期间还有发生吸入的风险。全身水肿(anasarca)和营养不良可使创口愈合不良,诱导软组织感染。由于肝硬化病人体温不能减低,末梢白细胞数又因脾功能亢进而常减少,故感染时可能无发热,白细胞也不增多。

### 肾功能失常

肝硬化早期肾脏排出钠负荷的能力即减低。随着肝硬化和门脉高压的发展,肾脏排钠能力下降愈甚,即可出现液体滞留、腹水及稀释性低钠血症(第112章)。钠潴留导致肾素-血管紧张素-醛固酮轴及交感神经系统活力的代偿性改变。肾灌注及肾小球滤过率均受其累,部分亦与血浆抗利尿激素、肾素及去甲肾上腺素水平的代偿性增加有关。这些病理生理改变可使肝硬化病人发生肾衰竭(第116章)。但测定肌酐清除率对肝硬化时肾功能的评估常失之过高,部分是由于蛋白性营养不良和肌肉消瘦,使得尿素和肌酐的产生减少。即使在明显末梢水肿的情况下,动脉有效血容量也可减低。

## 肝硬化的主要后发病

### 门脉高压

#### 门脉循环特征和门脉高压的分类

门脉循环为一低压系统(<10 mmHg),由腹膜内脏器静脉回流而来,包括胃肠道、脾、胆囊和胰。这些部位的静脉汇合为脾静脉和肠系膜上、下静脉,由此构成门静脉。门静脉压超过非门系腹内静脉(如下腔静脉)压力至少5 mmHg以上时,即为门脉高压(portal hypertension),为此即须建立门体侧支循环,以平衡两大静脉系统压力。这些侧支管道即静脉曲张(varices),最常见于食管和胃近端,可能发生有临床意义的出血。

肝硬化时门静脉压力增高,主要是由于血液流经纤维化而缩皱的肝脏时阻力增加。肝内阻力增加一方面是由于细胞外基质对血流的固定性梗阻,一方面亦由于活化星形细胞(亦称"成肌纤维细胞"〈myofibroblasts〉)对动力器官和肝窦的收缩。由于压力对阻力和血流都是函数关系,因此单由肝硬化的高动力循环和内脏小动脉扩张所致门脉血流增加,亦可导致门脉压力增高。

肝硬化是门脉高压最常见的原因,此时损害在肝内,主要为肝窦。但窦前梗阻,无论源出肝外(如门静脉血栓形成)还是肝内(如血吸虫病),亦可引起门脉高压。同样,窦后病变无论来自肝内(如静脉闭塞病)还是远端(如Budd-Chiari综合征、右心衰竭),亦可导致门脉高压。少数情况下,正常肝脏亦可由于流入血量过多,超逾门脉顺应性的吸纳能力而发生门脉

高压。这方面的例证如动脉－门脉瘘和感染或肿瘤所致脾极度肿大。

## 临床表现

脾大和腹壁静脉鼓胀（水母头，caput medusae）可能为其初显或伴随征象。非肝硬化性门脉高压病人，肝功能一般仍保持良好，故临床征象主要来自血流动力学方面的改变。窦前性损害如血吸虫病和门静脉血栓形成时，曲张静脉出血和脾大可甚突出。窦后性梗阻如肝内静脉闭塞病和 Budd-Chiari 综合征时，则以肝大和迅速出现腹水与体重增加为其典型症状。

## 诊断

任何有腹水、脾大、脑病或胃食管静脉曲张病人，都应想到门脉高压的可能。间接测定门静脉压的方法是向肝静脉小分支“楔入”导管，测得的肝窦压力即可间接反映门静脉压。门静脉压实际上就是肝静脉楔压与肝静脉游离压之差。肝硬化时肝窦压和门脉压力梯度（门静脉与下腔静脉压差）都增高。压差>10～12 mmHg，即可发生静脉曲张。但出血风险并不与超越阈界的程度平行。门脉高压使得正常应排入门脉的血液滞留在血管床内。脾内血流分隔，导致脾大和充血，继发血小板减少、中性粒细胞缺乏和贫血。

## 静脉曲张出血

胃食管静脉曲张出血（第 133 章）往往是门脉高压的初期并发症，其次亦可来自其他部位的门体侧支血管，包括十二指肠、直肠及肠手术后吻合口周围等处。

肝硬化病人死亡，约 1/3 是由于静脉曲张出血。食管静脉曲张以每年约 50% 的速度发生，最终使得 90% 肝硬化病人都有此症。因此肝硬化病人初诊时，就应由内镜筛查静脉曲张之有无。以后每半年应再筛查一次，特别是由血小板减少程度，提示已发生明显高压的病例。肝硬化时静脉曲张发生率与门脉高压程度及基础肝病平行。初发静脉曲张出血的幸存病人，再发出血风险接近 70%，大多是在明示出血（index bleed）6 月内发生的。每次曲张静脉出血的死亡率约 30% ～50%，死亡风险直接与基础肝病的轻重相关。

食管静脉出血主要表现为无痛性大量呕血或黑便，腹痛甚微（第 133 章）。血容量明显缺失症候如直立性低血压和苍白等皆甚常见。已知有了静脉曲张的病人，可使出血概率增高的危险因素是：(1) 曲张静脉的大小（曲张静脉大，管壁张力高，故管壁亦更薄）；(2) 内镜所见曲张静脉上红色隆起或樱红色斑，据信是管壁内出血征象；(3) 肝功能不佳并有腹水或黄疸。仍在贪杯恋酒和大型肝细胞癌病人，出血风险亦高。

食管静脉曲张病人出血，可能来自伴随的胃曲张静脉。胃静脉曲张出血比食管更难诊断，因为它与胃皱褶突出不易区分。胃静脉曲张出血还有一少见但亦不容忽视的原因，即胰或腹膜后病变所致脾静脉血栓形成。此时胃短静脉局部阻塞可在食管静脉不曲张的情况下，发生胃静脉曲张出血。脾及脾静脉切除术可以治愈。门脉高压性胃病（portal hypertensive gastropathy）即充血性胃病（congestive gastropathy）时，可因门脉高压致使胃近端黏膜下静脉鼓胀而发生出血。这种情况下的出血与静脉曲张出血，临床无法鉴定，可由门脉减压术治疗。

## 诊断和治疗

疑为静脉曲张出血的病人，稳定血压为第一要务（图 156-2）。直立性低血压及低血压病人，都应补充液体和血液，但病情稳定的病人，以新鲜冷藏血浆过度扩充容量则不可取，因可使门脉压力增高而更易发生出血。神志混浊及醉酒病人气管内插管保护气道甚为必要，防止气管吸入，亦利于紧急内镜检查。

一俟病情稳定，即应对胃充分灌洗，继以紧急内镜检查（第 132 章），以确定出血来源，即使急性出血业已停止，此举亦不可少。因为有静脉曲张的病人出血，约 30% ～50% 来自非曲张静脉，特别是 Mallory-Weiss 撕裂、食管炎、胃炎及消化性溃疡等病变。出血来自一处以上损害的情况，亦非鲜见。

### 曲张静脉出血的初步控制

约 2/3 静脉曲张出血皆能自行停止，但迅速再次出血者为数亦复不少。因此应由内镜止血，无论曲张静脉正在活跃出血，还是内镜发现新近出血征（即可见出血点）。现有两种制止活动性出血的内镜处置法，功效相当，95% 以上病例皆可控制：(1) 直接向曲

张静脉或其周围注射硬化剂1~2 mL;(2)带扎(band ligation),即在曲张静脉周围安置橡皮条带进行结扎。此法处置,食管溃疡发生率低,静脉封闭也比硬化疗法快。但内镜治疗对病理生理机制并无作用,故最终静脉曲张还会复发。

一旦怀疑到静脉曲张出血,就应进行药物治疗,甚至放在诊断性内镜检查之前,因为药物疗法的安全性极为优越。美国最常用的药物是加压素(vasopressin)0.1~0.4 U/min 及奥曲肽(octreotide)50~100 μg/h,约75%~80%静脉曲张出血可被控制。加压素副作用多而应用受限,但加予硝酸甘油静脉注射(40~400 μg/min)可使其功效及安全性明显提升。奥曲肽的系统性血流动力学副作用比加压素少,与内镜合用,可使再出血风险比单用内镜治疗时减低。

虽经紧急内镜及药物治疗,仍有约10%~20%病人出血未能控制或早期复发。这些病人经颈静脉肝内门体分流(TIPS)处理,已取代紧急门静脉减压和气囊填塞。TIPS是在肝静脉和门静脉间以血管造

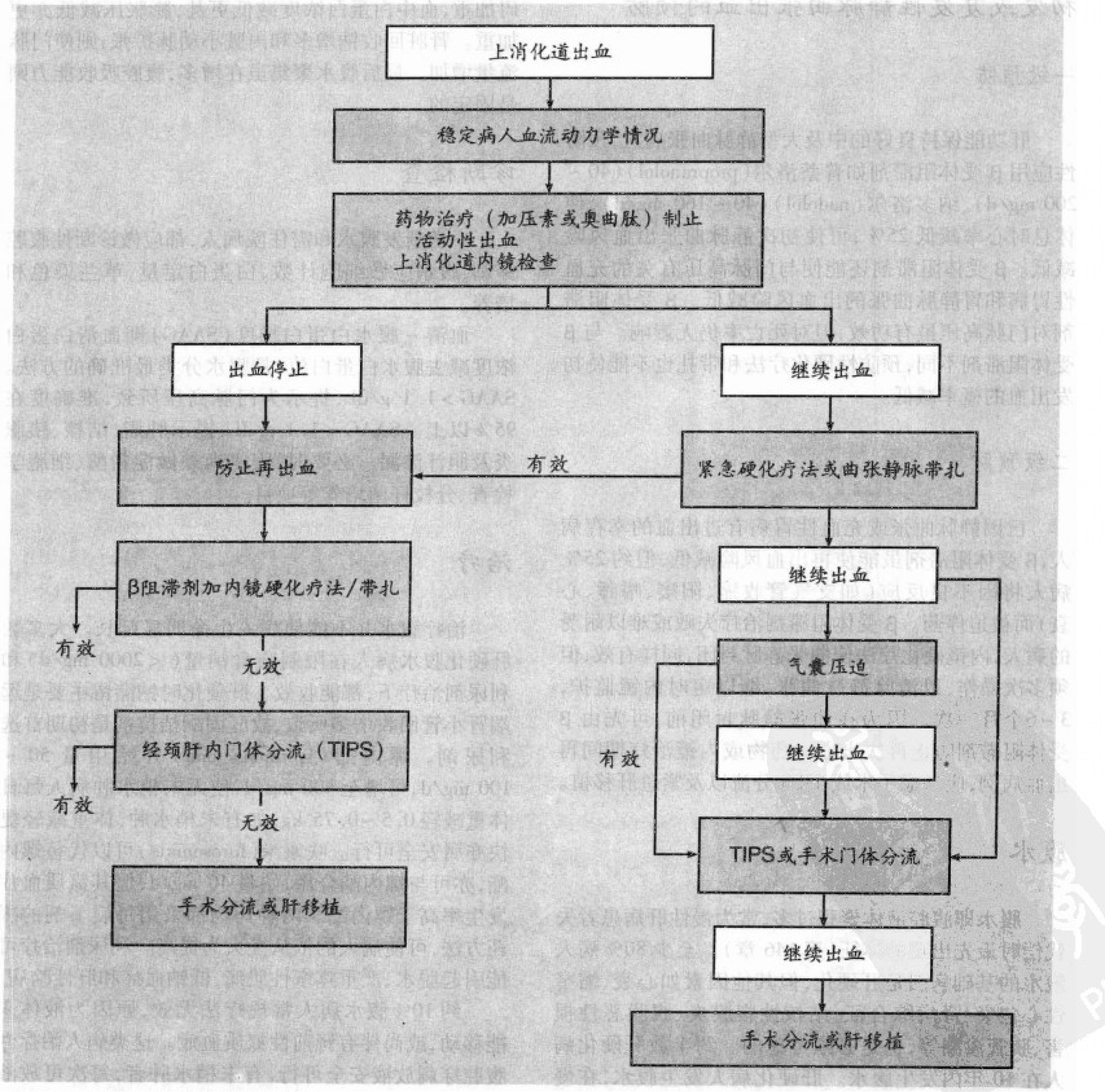



图156-2 曲张静脉出血的处理步骤。

影法实施的分流术，因能使门静脉－下腔静脉压差减低（<10 mmHg），故能有效控制急性静脉曲张出血。但门静脉血栓形成无论肝硬化发生的还是继发于肝细胞癌，一般都不做TIPS。与TIPS有关的慢性问题是肝性脑病和置管闭塞。

急性静脉曲张出血一般不宜手术治疗，因为围手术期发病率和死亡率都很高，特别是ChildB式或C类肝硬化。但对Child式A类肝硬化和肝合成功能失常短期内预计不会发展的病人，常做手术治疗。

## 初发或复发性静脉曲张出血的预防

### 一级预防

肝功能保持良好的中及大型静脉曲张病人，预防性应用β受体阻滞剂如普萘洛尔（propranolol）（40～200 mg/d）、纳多洛尔（nadolol）（40～160 mg/d），使休息时心率减低25%，可使初次静脉曲张出血风险减低。β受体阻滞剂还能使与门脉高压有关的充血性胃病和胃静脉曲张的出血风险减低。β受体阻滞剂对门脉高压虽有功效，但对死亡率仍无影响。与β受体阻滞剂不同，预防性硬化疗法和带扎也不能使初发出血的概率减低。

### 二级预防

已因静脉曲张或充血性胃病有过出血的幸存病人，β受体阻滞剂虽能使再出血风险减低，但约25%病人将因不良反应（如支气管收缩、阳痿、嗜睡、心衰）而被迫停药。β受体阻滞剂治疗失败或难以耐受的病人，内镜硬化疗法使曲张静脉封闭，同样有效，但须多次操作，以清除静脉曲张，继以定时内镜监护，3～6个月一次。因为在曲张静脉封闭前，可先由β受体阻滞剂防止再次出血。药物或内镜治疗期间再出血病例，应考虑手术或TIPS分流以及紧急肝移植。

# 腹水

腹水即腹腔液体聚积过多，常为慢性肝病患者失代偿时最先出现的体征（第146章）。至少80%病人腹水的基础病因是肝硬化，但其他因素如心衰、缩窄性心包炎、肾病综合征、结核性腹膜炎、腹膜恶性损害、胰管渗漏等，也是必须考虑的。约半数肝硬化病人在10年内发生腹水。肝硬化病人发生腹水，在慢性肝病的自然史中是一个重要界碑，因为此后约50%病例将在2年内死亡。

## 发生机制

慢性肝损伤时，很多因素都能导致腹水形成。肝窦高压使血浆容量扩张，门脉入量增加。最初白蛋白是随液体一起通过多孔的肝窦内皮细胞的，但随着纤维化的发展，就只有无蛋白的液体能由肝窦逸出，并在此进入肝淋巴管。淋巴持续聚集，超过淋巴管的引流能力，过多液体即由肝渗出，进入腹腔。肝功能障碍加重，血中白蛋白浓度减低更甚，膨胀压减低亦更加重。肾脏回收钠增多和内脏小动脉扩张，则使门脉流量增加。最后腹水聚集虽在增多，腹腔吸收能力则是固定的。

## 诊断检查

一切新发腹水和需住院病人，都应做诊断性腹腔穿刺，腹水应做细胞计数、白蛋白定量、革兰染色和培养。

血清－腹水白蛋白梯度（SAAG）即血清白蛋白浓度减去腹水白蛋白值，是腹水分类最准确的方法。SAAG>1.1 g/dL，提示为门脉高压所致，准确度在95%以上。SAAG<1.1 g/dL，提示肿瘤、结核、胰腺炎及胆汁渗漏。必要时，腹水尚须做淀粉酶、细胞学检查、分枝杆菌培养等项目。

## 治疗

治疗腹水并不能使病人生命明显延长。大多数肝硬化腹水病人在限制膳食钠量（<2000 mg/d）和利尿剂治疗下，都能收效。肝硬化时钠潴留主要是远端肾小管回收增多所致，故醛固酮拮抗剂是初期首选利尿剂。螺内酯（spironolactone）开始用量50～100 mg/d，可增至400 mg/d，使无末梢水肿病人每日体重减轻0.5～0.75 kg，如有末梢水肿，体重减轻更快亦属安全可行。呋塞米（furosemide）可以代替螺内酯，亦可与螺内酯合用，始量40 mg/d，但其氮质血症发生率高于螺内酯。两种药物都采用每晨1剂的服药方法，可使病人的依从性大为提高。利尿剂治疗可能引起脱水、严重痉挛性肌痛、低钠血症和肝性脑病。

约10%腹水病人常规疗法无效，原因为液体未能移动，或尚伴有肾前性氮质血症。这类病人治疗性腹腔穿刺放液安全可行，有末梢水肿者，每次可放液4～6 L以上。无水肿病人为安全计，每抽除腹水1

升,应输注白蛋白6~8 g。反复穿刺放液,发生细菌性腹膜炎的风险增高。TIPS控制腹水,比药物治疗及大量穿刺放液都更有效,●顽固性腹水病例的生命亦可能以此而延长。●腹膜静脉分流(peritoneovenous shunting)即由外科手术在上腔静脉与腹膜间置一皮下导管,治疗顽固性腹水,疗效与治疗性腹腔穿刺放液相当。但因常有低度弥散性血管内凝血、导管感染和分流封闭等并发症,而使长期疗效大为减低。这些分流疗法的应用,似应限于未列为肝移植对象的病人。肝移植仍是肝病所致腹水的最确切疗法,一旦发生腹水,首先应考虑肝移植。如已发生腹水并发症,特别是自发性细菌性腹膜炎,则肝移植的需要更为迫切。

## 并发症

自发性细菌性腹膜炎(SBP,第146章)是末期肝病的不祥并发症,因为它表明能活到2年的人不到50%。发生机制仍未肯定,据信与肠壁对细胞通透性的改变、肝脾巨噬细胞清理门脉菌血症能力减低以及大量腹水有利于细菌生长等情况有关。临床表现则甚隐匿,明显腹膜疼痛与压痛皆不常见。因此临床医师必须保持高度警惕,在因SBP致死前,及时识别此症。典型表现为发热和脓毒征象,原来稳定的肝功能代偿破坏而有新的脑病或氮质血症发生。常见病原菌为大肠杆菌、肺炎球菌、克雷伯菌和厌氧菌等。因为腹水革兰染色很少阳性,如腹水多形核白细胞(PMN)绝对数 $>250/mm^3$(PMN百分数乘以白细胞计数总数),诊断即可初步成立,并做经验性治疗,如头孢噻肟(cefotaxime) 1~2 g静脉注射6~8小时一次,或头孢曲松(ceftraxone)500~1000 mg静脉注射12小时一次,共5~7日。治疗是否充分收效,应由腹水白细胞(WBC)数下降50%作为验证。腹水中性粒细胞增多($WBC\geq250/mm^3$)而培养阴性的情况甚为常见,特别是抽得腹水未立即接种入血培养肉汤时,更易如此。这些病人也应按SBP治疗,抗生素治疗效果应由腹腔穿刺复查验证。抗生素治疗外,再佐以白蛋白静脉注射,可使肾衰竭的发生减少,生命延长,特别是肝、肾基础功能不佳的患者。●SBP 1年内复发率在70%以上,预防性应用诺氟沙星(norfloxacin)400 mg/d,可使复发率减低。高危病人甚至在SBP初次发生前(即消化道出血或低蛋白腹水病例)即进行预防,可能也是适当的,特别是已列为肝移植对象时。

**胸腔积液**(hydrothorax),是腹水经膈上缺损进入胸腔,也许是受到胸腔负压的吸引。但肝性胸腔积液亦可在未见腹水的情况下发生,一般都在右侧,性质为漏出液。应做CT扫描以排除其他纵隔、肺及胸膜病变。一般试用利尿剂、胸腔穿刺或TIPS治疗,常无功效。胸腔插管则须禁忌,因为胸腔积液发病率很高。由于患者一般都有晚期肝病,故应考虑肝移植。

肝硬化病人还可因**腹壁疝**(abdominal wall hernia)而可能面临绞窄及破裂等危及生命的并发症。只有充分控制腹水,才能防止疝的发生。

## 肝肾综合征

肝肾综合征(hepatorenal syndrome)亦称功能性肾衰竭,指随同严重肝病出现的肾衰竭,而肾本身实无异常改变。患者一般皆有腹水。肝肾综合征可在无任何诱发因素的情况下发生,或在动脉有效血容量减低(如脱水、消化道出血)后发生。肝肾综合征的发生即带来预后不祥,90%以上病人都将在氮质血症发生后数周内死亡。肝肾综合征是门脉高压相关性循环功能失常的极端表现,是在血浆容量和心排出量增加的情况下发生的,患者所有主要动脉床的阻力都增加,只有内脏循环的阻力是减低的。肾灌注不足和肝肾综合征就是内脏血管扩张所致动脉循环充盈不足的极端结果。肝硬化病人如无血管内容量缺失,而

**表 156-5**

**肝性脑病的鉴别诊断**

| |
|---|
| 酒精相关病变(第17章) |
| 　中毒 |
| 　Korsakoff综合征 |
| 　Wernicke脑病 |
| 　戒断症状 |
| 药物中毒(镇静剂及其他精神性药物) |
| 感染 |
| 　脑炎 |
| 　脑膜炎 |
| 　脓毒症 |
| 颅内损害 |
| 　脓肿 |
| 　出血 |
| 　梗死 |
| 　肿瘤 |
| 代谢性脑病 |
| 　酸中毒(如血中碳酸过多,酮症酸中毒) |
| 　脱水 |
| 　电解质紊乱 |
| 　血糖增高或减低 |
| 　尿毒症 |
| 　发作后脑病 |
| 　原发性神经精神障碍 |

**表 156-6**

**肝性脑病诱发因素**

| 肝性脑病诱发因素 |
|---|
| 氮质血症及脱水 |
| 便秘 |
| 电解质紊乱（常为利尿治疗所致） |
| 膳食中蛋白摄入过多 |
| 消化道出血 |
| 肝损伤（病毒感染，中毒性损害，手术，肝细胞癌） |
| 感染（特别是自发性细菌性腹膜炎） |
| 乳果糖及新霉素未按医嘱服药 |
| 门体分流（如经颈肝内门体分流〈TIPS〉） |
| 服用镇静剂或阿片类镇痛剂 |

尿钠排出极低（$<10$ mEq/L），且尿量减少，即可诊断。故肝肾综合征须与肾前性氮质血症鉴别，可作经验性液体激发（盐水 1000 mL）或测定肺楔压。肾衰竭其他可能病因亦须排除，如急性肾小管坏死以及氨基糖苷和造影剂所致肾功能障碍，但这些病变时尿钠排出一般是增高的（第 116 章）。肝病患者对非类固醇抗炎药（NSAID）和氨基糖苷类抑制肾血管扩张作用特别敏感。肝肾综合征的最有效治疗，即对内在肝病的调治，如无不妥，应进行肝移植。治疗内在感染及优化容积状态，则为重要辅助疗法。任何潜具肾毒的药物，特别是 NSAID，应予停用。对腹膜静脉分流，TIPS，米多君（midodrine）、奥曲肽与白蛋白联合疗法，以及肾剂量多巴胺和特利加压素（terlipressin）持续静脉输注等，虽有个别收效报道，但并未为随机试验所证实。

## 肝性脑病

肝性脑病（hepatic encephalopathy）是肝功能障碍引起的神经精神性障碍，表现为人格、认知、运动功能和意识水平等改变。一般都是可逆的，但预后不良，陷此境地的患者，1 年存活率只有 40%。肝性脑病的确切发生机制现仍未详。肠内产生的含氮物质聚集，对脑功能产生不良影响。慢性肝病时，动脉血氨水平常增高，对肝性脑病的发生似有一定作用，但血氨水平与神经精神障碍程度相关性并不大。肝性脑病可能引起的轻度认知改变，只有通过心理测量试验（psychometric testing）才能发现，也可能以复发性或慢性认知或运动障碍出现。扑翼样震颤（asterixis）和精神运动性阻抑（psychomoter retardation）虽能提示诊断，但无特异性，没有这些体征也不能排除诊断。精神活动及意识水平改变不一，从隐匿的人格改变到嗜睡以至昏迷不等（第 436 章，第 458 章）。约 50% ~ 80% 肝硬化病人有亚临床性脑病，最常见症状是失眠，昼夜睡眠周期倒错，注意力和手眼协调性（hand-eye coordination）隐含缺陷，故易跌倒，易发交通事故。

由于肝性脑病表现极为不一，因此肝硬化病人如有任何神经精神性改变，都应疑及此症。还有很多情况，也是肝性脑病鉴别诊断时必须考虑的（表 156-5）。

### 治疗

多方查找和消除一切诱发因素，是治疗肝性脑病的关键性起步措施（表 156-6）。所有病人在家和住院期间都须给予支持疗法，防止跌倒。内科治疗是以控制所谓神经性毒素的产生为基础。非吸收性双糖如乳果糖（lactulose）（30 g 每日 2 ~ 4 次）用作缓泻剂，减少氨生成和消化道内氨的吸收。亦可选用抗生素，改变结肠菌丛，如新霉素（1 ~ 3 g/d）或甲硝唑（250 mg 每日 4 次），或作为乳果糖的辅助疗法。患者对药物未必都能耐受，故治疗上不合作也是一个大问题。

## 肝肺综合征和门肺高压

肝肺综合征（hepatopulmonary syndrome）是晚期肝病时发生的与肺内血管扩张有关的低氧血症，但心肺本身并无病变。门脉高压在肝肺综合征的病理生理中似起核心作用，但确切病因现仍未详。潜在的肺扩血管和缩血管因素作用可能失去平衡。多数病人都无呼吸症状，但呼吸室内空气时，肺泡 - 动脉氧差却是增加的。病情更重的病人，有劳力性呼吸困难，并可有明显血氧减低。肝肺综合征的特征是呼吸困难和低氧血症，前者发生在患者站立时（平卧呼吸①），后者一般也是在由卧位起立时加剧（立位低氧血症，orthodeoxia），反映肺血管扩张主要发生在肺底。造影增强经胸超声心动检查确定肺内有分流存在，肺血管造影则能发现肺内血管分散性扩张，故可据此进行治疗干预。重要的是必须排除肺动脉高压引起的氧合缺陷及症状。供氧虽能使症状减轻，但不能改变血管缺陷。肝移植后气体交换障碍常能消失。

少数情况下，肝硬化和门脉高压病人发生肺动脉

①platypnea，指患者站立时呼吸困难，须平卧才能缓解。——译者

高压(第64章)。但门肺高压(portopulmonaty hypertension)与肝肺综合征是不同的。患者可能有呼吸症状,但诊断更多是由超声心动作出的(右心压力增高;第51章)。门肺高压的肺内病理生理改变与原发性肺动脉高压时相似,但其引发因素现仍未详。患者一般兼有原发性肺动脉高压(平均肺动脉压力和血管阻力增加)和肝硬化(心排出量增高及体循环血管阻力减低)的血流动力学特征。必须在肝移植前,诊断门肺高压,因为后者的存在,肝移植即须严加禁忌,否则术中和术后由于心肺衰竭所致死亡率很高。但近来前列腺素同类物依前列醇(epoprostenol)已成功用于某些病例(第64章),可使肺动脉压减低到足以实施肝移植的水平。

## A级论证文献

❶Sanyal AJ, Genming C, Reddy KR, et al. North American Study for the Treatmnet of Refractory Ascites Group. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. Gastroenterlogy, 2003, 124: 634-641.
北美顽固性腹水研究组就顽固性腹水的治疗发表的专题报告。

❷Rossle M, Ochs A, Gulberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular portosystemic shunting in patients with ascites. N Engl J Med, 2000, 342: 1701-1707.
腹腔穿刺与经颈门体分流治疗腹水的比较。

❸Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med, 1999, 341: 403-409.
静脉注射白蛋白对肝硬化及自发性细菌性腹膜炎病人肾功能障碍和死亡率的影响。

## 推荐阅读

Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis: Pathogenesis and principles of therapy. Clin Liver Dis 2001; 5: 315-314.
肝纤维化发生机制和治疗原则。复习肝纤维化的复杂内情和致病机制,讨论今后在治疗上可能取得的发展。

Blei AT, Cordoba J. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Practice guidelines. Hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol, 2000, 96: 1968-1976.
有关肝性脑病当前治疗原则的优秀评述。

Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology, 2001, 120: 726-748.
肝硬化及门脉高压并发症:静脉曲张出血、腹水和自发性细菌性腹膜炎的治疗综述。

Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology, 2000, 31: 1005-1013.
美国肝病研究协会专家组为原发性胆汁性肝硬化提出的治疗原则。

Lee Y-M, Kaplan MM, and the Practice Guidelines Committee of the ACG. Management of primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol, 2002, 97: 528-534.
原发性硬化性胆管炎的临床表现、自然病史及治疗综述。

Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. N Engl J Med, 2001, 345: 669-681.
食管胃静脉曲张出血的全面综述(从病理生理到预防和治疗)。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,王小磊,范懿 校)

# 第 157 章

# 肝衰竭和肝移植

Emmet B. Keeffe

首例肝移植(liver transplantation)是1963年进行的,但在1980年前,肝移植仍相对为少。2001年美国共约实施肝移植5000例,而等待移植者的名录已达18 000人以上。现代免疫抑制疗法的推出,以及技术进步和围手术期处理的改善,肝移植后病人1年存活率已达85%~90%,但肝恶性肿瘤病人例外,他们的1年存活率是72%(表157-1)。很多研究都已证明:肝移植可使接受者的躯体、认知和精神功能都有明显改善。但是近年来,尸源脏器供应有限和肝移植需要增加的供需矛盾迅速攀升,使得等待移植的病人死亡增多,因此迫切要求优化资源供应。

## 肝移植适应证和选择条件

肝移植的适应证和禁忌证,接受肝移植的最适合候选对象,脏器配置方法等,都还在不断发展中。成人须做肝移植的有已进入末期的肝硬化,急性肝衰竭,肝恶性损害(特别是肝细胞癌),以及发生在肝细胞内的先天性代谢缺陷(如血色病,$\alpha_1$-抗胰蛋白酶缺乏,Wilson病等)。肝移植最常见的适应证,成人是慢性丙肝感染和酒精性肝病(共占肝移植的40%),儿童是胆管闭锁和$\alpha_1$-抗胰蛋白酶缺乏。

安排病人肝移植时,一般要考虑的选择条件是:(1)别无其他疗法可以矫治肝衰竭,推迟肝移植的需要;(2)没有肝移植的绝对禁忌证(讨论见后);(3)估计能在纵向随访医疗中取得合作;(4)能支付肝移植和随访医疗中所需费用,包括可能价格不菲的药物。保险能否覆盖移植问题,一般应在安排移植前,先由移植中心的经济顾问确定。

## 安排肝移植

无论急性(表157-2)还是慢性(表157-3)肝病,初次发生失代偿时,就应安排肝移植。在发生多器官衰竭前,及时进行肝移植的病人,幸存并恢复优质生活的可能性最大。精心处理肝硬化并发症,如对腹水和自发性细菌性腹膜炎病人不作过多利尿及氨基糖苷治疗,以保护肾功能,就是至关重要的。消化道出血的失血病人,应以血制品精心补偿,以防发生液体负荷过重及肺水肿。

最终可能成为肝移植对象的慢性肝病患者,长期处理方面,非手术措施(如经颈肝内门体分流术〈TIPS〉治疗顽固性门脉高压出血;原发性硬化性胆管炎病人以内镜或放射线学方法处理明显的胆管狭窄等)比开腹手术要好,以免发生腹内粘连。

**表 157-1**

**成人肝移植后按诊断统计的存活率**

| 诊断 | 存活率(%) | | |
|---|---|---|---|
| | 1年 | 4年 | 7年 |
| 原发性硬化性胆管炎 | 91 | 84 | 78 |
| 原发性胆汁性肝硬化 | 89 | 84 | 79 |
| 自身免疫肝炎 | 86 | 81 | 78 |
| 慢性丙型肝炎 | 86 | 75 | 67 |
| 酒精性肝病 | 85 | 76 | 63 |
| 隐原性肝硬化 | 84 | 76 | 67 |
| 慢性乙型肝炎 | 83 | 71 | 63 |
| 恶性损害 | 72 | 43 | 34 |

UNOS数据库1987—1998年;病人数24 900例。

资料来自 Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, et al. Liver transplantation in the United States from 1987 ~ 1998: Updated results from the Pitt-UNOS liver transplant registry. In Cecka JM, Terasaki PI (eds). Clinical Transplants 1998. Los Angeles, UCLA Tissue Typing LaboraTory, 1999, pp 17 - 37.

表 157-2

**慢性肝病时肝移植的生化和临床适应证**

**胆汁淤积性肝病**
胆红素 >10 mg/dL
剧烈瘙痒
进行性胆汁淤积性骨病
复发性细菌性胆管炎

**肝细胞性肝病**
血清白蛋白 <3.0 g/dL
凝血酶原时间超对照 >3 秒

**胆汁淤积及肝细胞性肝病**
复发性或严重肝性脑病
顽固性腹水
自发性细菌性腹膜炎
复发性细菌性腹膜炎
复发性门脉高压出血
重度慢性疲软无力
进行性营养不良
发生肝肾综合征
发现小型肝细胞癌

由 Keefe EB. Selection of patients for liver transplantation. In Maddrey WC, Sorrell MF, Schiff ER (eds). Transplantation of the Liver. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 5 - 34. 惠允引用。

## 慢性肝病

代偿性肝硬化病人的存活率虽佳(5 年存活率约 90%),但如失代偿而有腹水、门脉高压性出血或脑病发生,5 年存活率就只有 50%。Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分 5 或 6(Chid A 类硬化,表 156-4)而无门脉高压性出血及自发性细菌性腹膜炎病人,可能稳定很长时间,因此无需登记移植,列入移植名单的条件是临床失代偿及肝合成功能失常的生化改变,CTP 评分已 >7(Child B 或 C 类)。

表 157-3

**暴发性肝衰竭时肝移植条件(KING 学院标准)**

**对乙酰氨基酚病人**
pH <7.3,或
凝血酶原时间 >6.5(INR*),血清肌酐 >3.4 mg/dL

**非对乙酰氨基酚病人**
凝血酶原时间 >6.5(INR),或
以下任何 3 项:
1. 年龄 <10 岁或 >40 岁
2. 病原:非甲非乙肝炎,氟烷肝炎,特应性药物反应
3. 脑病前黄疸历时 >7 月
4. 凝血酶原时间 >3.5(INR)
5. 血清胆红素 >17.6 mg/dL

* INR:国际标准化比值。
由 O' Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, WillamsR. Early indicators of prognosis in fulminant hepatil failure. Gastroenterology, 1989, 97: 439 - 445.

表 157-4

**肝硬化住院病人 MELD 与 3 月死亡率关系**

| MELD | 死亡率(%;人数/总数) |
|---|---|
| ≤9 | 4(6/148) |
| 10 ~ 19 | 27(28/103) |
| 20 ~ 29 | 76(16/21) |
| 30 ~ 39 | 83(5/6) |
| ≥40 | 100(4/4) |

MELD = 终末期肝病模型。
仿 Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. Liver Transpl, 2001, 7: 567 - 580.

肝细胞癌(第 202 章)病人的肝移植,应限于有晚期肝硬化,肝功能储备已不能进行切除,并经周密检查确无肝外肿瘤迹象的病人。移植后肝细胞癌复发的危险因素是病变已属晚期,如已发现淋巴结受累,影像检查可见血管侵袭,肿瘤 >5 cm 或为多个损害,受累不只 1 个肝叶等。低危病人 4 年实际存活率约 75%,而高危病人 4 年存活率只约 50%。

## 急性肝衰竭

肝移植是严重急性肝衰竭治疗上的重大进步。**暴发性肝衰竭**(fulminant liver failure)是指原无肝病者的急性肝衰竭,并在起病 2 ~ 8 周内发生肝性脑病的情况。**亚暴发性(或迟发性)肝衰竭**则指 2 ~ 8 周至 3 ~ 6 月发生的较慢症候。选择那些可能死于急性肝衰竭,故有可能受惠于肝移植的病例,并非易事,但可由某些生化和临床特征作出预测,最为人熟知的就是伦敦 King 学院制定的标准(表 157-3)。

暴发性肝衰竭病人必须厉行支持疗法,防治出血、感染、脑水肿、肾衰竭和呼吸衰竭。这些并发症是影响肝移植及术后发病与死亡的主要原因。暴发性肝衰竭的治疗选项如有滤过装置的辅助性肝支持以及肝细胞移植和辅助性异位肝移植。肝支持器材虽仍为实验性,但从理论上说,可以作为通向肝移植的桥梁,甚至用作最终治疗手段。异位(heterotopic)肝移植还有很多技术问题,尚难广泛运用。

暴发性肝衰竭病人应在重症监护室(ICU)接受治疗,头部抬高20° ~ 30°。乳果糖(lactulose)虽是慢性肝性脑病治疗的里程碑性成果,但对急性脑病的疗效较差;抗生素如新霉素等作用如何,尚未明了。虽

然如此,乳果糖仍值得一试,可能要由鼻胃管灌注或直肠灌入。注意并治疗可能诱发肝性脑病的因素如消化道出血、血钾减低、脓毒症等。

脑水肿多表现为血压增高、心动过缓和神经症候如去大脑体位(decerebrate posturing)、瞳孔反射失常等。这些情况可能发生较晚,因此治疗时应注意监测颅内压(ICP),最好使 ICP 保持在 20 mmHg 以下。监测 ICP 可用硬膜下或硬膜外换能器,此举虽有出血风险,但利于监测和必要时早期干预的好处,仍属利大于弊。

ICP 增高的初步治疗是静脉注射甘露醇(mannitol),20%溶液 200 mL,5 分钟注入。ICP 反复增高时,甘露醇亦须再次静注。但只有在血清渗透压浓度 < 320 mOsm/L 时,才能给予甘露醇。肾衰竭病人要特别关注,此时甘露醇可能须与血透析或持续动静脉血液过滤联合应用。其他实用疗法如头部抬高 20° ~ 30°,尽量不要惊动病人,控制躁动,并以中度通气亢进使二氧化碳分压达 25 ~ 30 mmHg。ICP > 40 mmHg 矫治无效病例,不能做肝移植。

## 登记肝移植

在对肝移植作出最终选择和登记前,应对患者发生急性或慢性肝病前景进行评估,明确系统性病变的当前状态,有无移植的绝对或相对禁忌证存在。常规检查包括血库和血液学检查,肝、肾全面化学检查,病毒血清学检查(甲、乙、丙型肝炎病毒,人类免疫缺陷病毒〈HIV〉,巨细胞病毒〈CMV〉),胸片,腹部 CT 或超声及肝血管多普勒等。其他常规试验如皮肤结核菌素试验,肌酐清除,心电图,肺功能检查(如有肺病)等。患者发生冠心病的风险,应请心脏科会同评估,必要时可做应激试验及心导管检查。癌症筛查方面,根据年龄、性别,可做 Papanicolaou 涂片,乳房照相,大便隐血,下消化道内镜检查等。在移植中心,还要与社会工作者、财务顾问、心理专家等常规联系,作好有关方面的咨询。

肝移植中心一般把病人分为以下 4 类:(1)适合并立即登记移植;(2)合适但情况极好,故暂可从缓,应与转诊医师继续随诊联系;(3)潜含可逆性,故属相对禁忌,治疗后改日再作分类;(4)绝对禁忌,移植应予否定。核准肝移植病人即与器官共享联合网站(UNOS)联系,登记供体器官,最终还须取得保险单位或第三方付费的同意。

## 供体器官的分配

强调病情轻重而不强调等待时间长短的新器官分配原则,是 UNOS 2002 年初制定的。为此已选定末期肝病模型(MELD,表 157-4)代替过去综合 CTP 评分与等待时间的分配体系。

## 肝移植的绝对禁忌证

移植的绝对禁忌证不多,即晚期心肺病,未治活动性脓毒症,肝外恶性损害,活动性醇中毒或吸毒,以及解剖异常不能移植等。心室功能不良及严重瓣膜性心脏病的患者,不宜做肝移植。冠状动脉病如能由血管成形术或搭桥矫治,而左室功能尚佳,不是登记禁忌。

所有肝移植候选人中,约半数动脉氧合状况失常,但只有慢性阻塞性肺病或肺纤维化已届晚期的病人,不能接受肝移植。过去曾患结核病,不是肝移植禁忌证。活动性结核病移植前至少须治疗 3 周(最好数月),肝移植后尚须续治约 1 年。根据慢性肝病并有门脉高压、肺内血管扩张合并右至左分流以及动脉血氧减低等三联症候诊断的肝肺综合征(hepatopulmonary syndrome)(第 156 章),肝移植后仍能恢复。与此相反,门肺高压(portopulmonary hypertension)则事关手术死亡率,如平均肺动脉压 ≥50 mmHg 者,术后死亡率接近 100%。而平均肺动脉压 < 35 mmHg 病人,围手术期死亡率不致增加。

处理肝移植事项前,如有未治活动性感染,应先予控制。自发性细菌性腹膜炎时,移植工作大多都须推迟到抗生素治疗 48 小时后,并由腹腔穿刺复查证实感染确已消失。脓毒症和肺炎仍旧是肝移植的绝对禁忌。严重慢性感染如骨髓炎、慢性真菌病,脓肿等,也不宜移植,除非已获有效治疗。HIV 阳性病人的移植已在进行,但只限少数中心。

如有肝外恶性损害,不能做肝移植,但由生长缓慢的神经内分泌瘤(第 140 章)所致孤立性肝转移瘤,也许例外,如胃泌素瘤,胰岛素瘤,高血糖素瘤,生长抑素瘤,类癌等。胆管癌(cholangiocarcinoma)(第

158章)病人肝移植效果极差,故多数中心都列为绝对禁忌。

多数项目都认为酒精性肝病只有在确已证实戒酒6月以上,已在病房或门诊完成康复计划的人,才能接受为肝移植候选对象。孤立性门静脉血栓形成过去认为是绝对禁忌,现在由于重建技术的革新,包括栓子切除术(thrombectomy)及跳跃式旁路移植(jump grafts)等,已只看作相对问题。

## 相对禁忌证

病例选择应根据评估的生物学年龄(biological age)而不是人为的时序年龄(chronologic age)来划定。正做肝移植检查的病人,可能已有肝肾综合征、慢性肾衰竭或可逆性急性肾衰竭,它们虽与自发性细菌性腹膜炎、消化道出血及过度利尿等间发病有关,但这些情况都不是移植的禁忌证。肾本身病变所致慢性肾衰竭不是肝移植禁忌证,但须考虑肝、肾双重移植的问题。急性外伤所致肾功能暂时破坏,一般也不构成问题,但如同时发生了肝肾综合征,则只有紧急实施肝移植才能恢复。

## 移植操作

供、受双方(血型)和身材大小都要匹配。通常都要移植到符合常规ABO(血型)相容性规律的受体。多数外科医师都认为,供、受双方体重相差不出20%,身材大小方面的匹配即称满意。按规范方案摘取供体脏器,确保摘取时供体生理状况贴近正常,减少温缺血时间(warm ischemia time)。脏器在保存液中的冷缺血时间也要尽量缩短,一般要求在12小时内,以减少移植物功能迟延或无功能风险。

受体做两侧肋下切口并向上中线延伸。常规肝切除术是切除腔静脉和肝,一般是以泵驱静脉-静脉分流术(venovenous bypass),使下腔静脉和门静脉血流经腋静脉回心。另一种常用方法是肝切除时保留肝后腔静脉。肝切下后,供体肝到位,修复下腔静脉(如已损坏),门脉再灌注,重建肝动脉,最后做胆总管的管对管重建。不能做管对管吻合时(如原发性硬化性胆管炎病人,病变的胆总管已全长切除),就做RouxY形胆总管空肠吻合术(Roux-en-Y choledochojejunostomy)。

## 肝移植的演变与发展

移植器官供需矛盾日益突出,促使人们另辟蹊径解决肝补偿问题,如尸肝分割移植,成人活供体移植等。异种移植(xenotransplantation)和肝细胞移植(hepatocyte transplantation)则是未来发展希望。

**分割肝移植**(split liver transplantation)即一个尸肝作两份移植,一般是把右叶植入成人受体,把左叶或左外段植入儿童受体。大多数登记移植的儿科病人,都有可能以此法获得移植物,也使成人受体等待移植的时间明显缩短。

**活供体肝移植**(living donor liver transplantation)即以成人左外肝段植入儿童,这项技术对成人供体(一般都是父或母)的风险极小。近年来择期性成人对成人的活供体肝移植,也已取得良好结果,即对身材小的受体植入右叶4段或左叶3段,对身材较大的受体,植入右叶4段及左叶中段,确保获得适当肝量。此手术现已用于急症病例,结果亦佳。小型肝细胞癌和有可能发生胆管癌的原发性硬化性胆管炎病人,是及时进行活供体肝移植的极好对象。遗憾的是:成人对成人活供体肝移植,只能使成人肝移植供体不足的问题得到部分解决,因为经全面检查,只有约15%潜在供体是合适的。供体发病率和死亡率平均为10%和0.5%,也是令人生畏的,必须仔细说明,取得供方的知情同意。

## 移植后处理

同种移植物功能失常是肝移植后最重要并发症。肝活检是鉴别各种病因性功能失常的关键项目,因为很多功能失常的临床及生化表现都是相似和非特异性的。诊断检查还可包括胆管造影和供应肝血管的双重超声。

### 常规药物治疗

通常手术期间所有病人都须大量静注皮质类固醇。以后数日剂量迅速抽减,很多病人都在移植后3~12月停药,决定于基础病变和有无排异反应。肝移植时还要长期应用环孢菌素(cyclosporine)或他克

莫司(tacrolimus),以防止急性和慢性同种移植排异反应。肝移植后其他常规药物治疗还包括对病毒和真菌感染的先期预防。

## 肝移植后的早期并发症

肝移植后最初数日可能发生的问题有肝动脉血栓形成,门静脉血栓形成约见于接受肝移植的2%~8%成人和2~20%儿童。肝动脉血栓形成一般在移植后早期以暴发性肝衰竭出现,偶尔也有在移植后1~2月发生的,表现为动脉狭窄或内膜增生,最终由侧支再动脉化。肝动脉血栓形成早期,首先是立即以栓子切除术或手术插管沟通,但很多都须紧急再次移植。无血栓形成的肝动脉狭窄,常伴有多处缺血性胆道狭窄,出现较迟。如发生胆管脓毒感染或移植物功能衰竭,即应再次移植。

门静脉血栓形成只见于1%~3%肝移植病人。急性门静脉血栓形成早期可致暴发性肝衰竭,须立即再血管化,或紧急再移植。反之,晚期门静脉血栓形成则以门脉高压出现。

原发性移植物无功能或迟发性缺血-再灌注性损伤,是技术操作成功的肝移植术后,移植物早期丧失的最常见原因。临床表现与暴发性肝衰竭相似,并有持续或新发肝性脑病和血清转氨酶增高(>2500 IU/L)。

初期移植物功能不良,是移植物功能边缘性的特征,一般可在移植后数日至数周充分恢复。这类病例的临床表现比原发性无功能时轻,血清转氨酶常<2500 IU/L。治疗以支持疗法为主,最终大多都能恢复。

## 急性或慢性同种移植物排异反应

术后第1周后发生的同种移植物功能失常,最常见的原因是急性细胞性排异反应,约见于2/3病例,出现在移植后第5日至3周期间。发生在移植6周后的急性排异,应想到免疫抑制疗法不足,或病人在药物治疗上不合作。患者常无症状,而在术后早期出现血清胆红素、碱性磷酸酶及γ-谷氨酰转移酶水平增高,而到移植后数周,发生急性排异时,血清转氨酶增高突出。但患者亦可以发热、不适、腹痛或门脉高压(如腹水)出现。组织学检查可见混合性门脉或门脉周围炎症性浸润(中性粒细胞,嗜酸性粒细胞,浆细胞,淋巴细胞等),引起破坏性化脓性胆管炎及内皮炎。治疗为大量皮质类固醇静脉注射(常用甲泼尼龙〈methylprednisolone〉1 g),继以泼尼松口服,并以7日迅速抽减,经此处理,约65%~85%发作可望恢复。

慢性胆管缺失性排异(chronic ductopenic rejection)约见于3%受体,但成人中此症发生率已在减少,主要是由于诊断提早和免疫抑制疗法的改善。最常见于移植后6周至6月间。胆汁淤积性酶类如碱性磷酸酶和γ-谷氨酰转移酶逐渐增高,数周至数月后,黄疸出现,即表明已至慢性胆管缺乏性排异晚期。组织学检查可见淋巴细胞稀少的门脉炎症,至少半数门管区小叶间和间壁胆管在不断缺失,即所谓胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome)。约10%~20%再移植是由于慢性胆管缺失性排异。

## 肝移植后胆管并发症

胆管树的再生和修复能力很差,因此是移植后技术性并发症的最常见部位。胆管并发症约见于的10%~25%受体,其中2/3以上是在移植后1月内诊断的,80%都在移植后6月内发现。发生胆管并发症的原因有技术因素,保存性损伤,肝动脉血栓形成,免疫学因素,感染(特别是巨细胞病毒感染)等。术后最初3月,胆汁渗漏和狭窄是胆管并发症的最常见表现。

胆总管对口吻合术(choledochocholedochostomy)和胆总管空肠吻合术(choledochojejunostmy)是肝移植时一期胆管重建的两种方法,前者应用较多,即管对管吻合,保留Oddi括约肌,移植后内镜仍能进入胆管树。胆总管空肠吻合术,即RouxY形吻合,用于再移植,小型肝移植物,以及肝外胆管本身病变如原发性硬化性胆管炎时。

胆汁渗漏约见于25%受体,渗漏量大时,可由胆管造影或胆道闪烁扫描诊断。患者可以发热、腹痛、腹膜炎、血压下降或脓毒症及胆汁瘤(biloma)出现。T管撤出后发生胆汁渗漏的病人,可在内镜下安置鼻胆引流或内部塑料涵管,这样当胆汁能经壶腹顺利流通时,逸渗即可愈合。只有在内镜或放射干预失败后,才做胆总管空肠吻合或修复的手术。

胆管吻合性狭窄约见于4%~10%受体,发生在移植后最初6月内。临床一般以胆管炎出现,但亦可无症状,只有胆汁淤积酶的增高(主要是碱性磷酸酶和γ-谷氨酰转移酶)。应先试验气囊扩张或内镜(或放射线)置管,再做手术处理。非吻合性胆管狭窄可见于20%受体,发生在移植后最初4月中。胆管狭窄常为多发性,可伴有肝外和肝内胆汁渗漏。处

理这些狭窄,须视数量、部位和肝功能而定。如果是胆汁渗漏和胆汁瘤情况下的弥漫性狭窄,即须再次移植。局灶性肝内狭窄则可能受惠于反复气囊扩张及内镜或放射线下置管。

## 感染

感染大多发生在移植后最初2个月内,此时受体正接受大剂量免疫抑制诱导疗法。这个阶段的感染,90%以上都是细菌和真菌所致。最常见的感染如肺炎,尿路感染,腹内和肝脓肿,腹膜炎,创口感染,缝线脓毒感染等。紧依移植后,最常见的真菌感染是白色念珠菌(*Candida albicans*),其他常见的真菌还有烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)和各种非白色念珠菌。两性霉素B(amphotericin B)虽有肾毒性,但仍不失为侵入性真菌感染的首选治疗药物。氟康唑(fluconazole)口服,对多数真菌感染都有预防作用,故为移植后最初6周的常规真菌预防药。

常规应用TMP-SMZ的预防疗法,已使肝移植受体移植后卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)感染很少见到。对磺胺药过敏的病人,可用喷他脒(pentamidine)吸入和氨苯砜(dapsone)口服的预防疗法。移植后预防须持续1年。但如移植后第1年病人尚接受大剂量免疫抑制疗法(如类固醇剂团量,莫罗单抗〈mouromonab〉-CD3,增量他克莫司),则预防疗法须再延长1年。

移植第1个月内,单纯疱疹病毒可以口腔和生殖器损害再活化。最初3月可以口服阿昔洛韦(acyclovir)预防。水痘-带状疱疹病毒再活化,可以局限性皮节性疱疹出现,移植前血清阴性病人则可发生皮肤和脏器播散,治疗可用大剂量阿昔洛韦。

肝移植后6个月,移植物功能正常、正在接受常规剂量免疫抑制药物的受体,发生社区获得性感染的风险与免疫活动正常宿主相同,发生机会性感染(opportunistic infections)的风险不致增高。但如已以大剂量免疫抑制剂作抗排异治疗,则发生可能危及生命的机遇性感染的风险仍很大。

## 长期随访

肝移植受体的长期处理要求移植中心与基层保健医师继续保持联系与合作。这些病人需要周密的常规药物治疗,筛查恶性损害,以及实行和强化免疫。

所有受体中,约30%~90%发生**高血压**(第63章),这与应用环孢菌素和他克莫司以及皮质类固醇有关,前面两种药物可使受体肾血管收缩,后者可使钠滞留,致使血浆容量和体重增加。肝移植受体的高血压,须逐步调治。首先是限制膳食钠量,恢复合体力活动和减轻体重。考虑到血管收缩的病理生理作用,钙通道阻滞剂是首选药物。这类药物以二氢吡啶类为佳,如硝苯地平(nifedipine)。维拉帕米(verapamil)、地尔硫䓬(diltiazem)和尼卡地平(nicardipine)也有效,但它们都能使环孢菌素和他克莫司的药物水平增高。二线降压药有利尿剂,β受体阻滞剂,$\alpha_1$受体阻滞剂等。血管紧张素转化酶抑制剂则须慎用,因可能使血钾增高更剧,白细胞减少偶亦更甚。皮质类固醇停用及环孢菌素或他克莫司减量后,高血压可能减轻。

约1/3以上受体肝移植后发生**糖尿病**(第242章),大多是胰岛素依赖性的。发病机制涉及多种因素,包括遗传因素及他克莫司、环孢菌素和皮质类固醇的作用。抽减类固醇,是处理移植后早期血糖增高关键步骤。其他处理与非移植者相似。

肝移植后约1/4受体发生**血脂增高**(第211章)。处理包括适当减少膳食中脂肪和糖类,减肥,规律运动,戒烟等。抗性血脂增高,以3-羟-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂治疗为佳。现知普伐他汀(pravastatin)对这类病人也是安全有效的。

移植后最初数月,**骨矿质密度**(bone mineral density)减低,但最终仍会恢复到术前水平。最常发生骨折的是松质骨(trabecular bones)如椎骨和肋骨。髋骨(其次是膝和肱骨)**骨坏死**(缺血性坏死,avascular necrosis)亦有发生。可致骨病的危险因素如原有骨质稀少,长期卧床休息,营养不良,皮质类固醇,环孢菌素,他克莫司,呋塞米,以及原为原发性胆汁性肝硬化或原发性硬化性胆管炎伴有代谢性骨营养不良等。治疗为定时运动,药物治疗可用钙剂、维生素D衍生物、二磷酸盐(bisphosphonates)等,绝经后妇女应考虑雌激素补偿疗法(第258章)。

**皮癌**(skin cancer)(第209章)是实体脏器移植和免疫抑制情况下最常见的恶性损害。在这个群体中,鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)比基氏细胞癌(basal cell carcinoma)和恶性黑色素瘤(malignant melanoma)常见,有些受体可能发生成百上千的鳞状细胞癌。如病人皮肤生长物出血、结痂,增大、增厚,

或颜色、质地发生改变,就应引起医生的关注。患者须用阳光保护因子不低于 15 的遮光剂(sunscreen)。根据既往皮癌病史,患者每年至少应做一次皮肤检查。

结肠癌(colon cancer)(第 200 章)是移植后常见的新发肿瘤。故对溃疡性结肠炎的高危病人,移植后最初 2 年,应结肠镜监护,多份取样活检,6 月一次,以后每年复查一次。

肝移植前未接种甲肝、乙肝及肺炎球菌疫苗的,应予接种(第 16 章)。其他免疫处理还有每年接种流感疫苗,每 5 年接种一次破伤风类毒素强化剂。但以减毒及活微生物制备的疫苗,包括麻疹、流行性腮腺炎、风疹、水痘、脊髓灰质炎、卡介苗(BCG)等疫苗,皆不可用。

## 推荐阅读

Carithers RL. Liver transplantation. American Association for the Study of Liver Disease. Liver Transpl,2000,6:122 – 135.
美国肝病研究协会为肝移植提出的已获公认的循证工作准则。

Parmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: Experience with more than 200 patients over a 17 years period. Ann Surg,2003,237:666 – 676.
总结 17 年间 200 余例暴发性肝衰竭的肝移植经验,指出长期存活接近 70%,血清肌酐水平是预测存活率最重要单项指标。

Keeffe EB. Liver transplantation: current status and novel approaches to liver replacement. Gastroenterology,2001,120:744 – 762.
讨论肝移植现状及器官分配,并对肝补偿的新途径如肝分割应用及活供体肝移植等,亦有简要评述。

Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: aplication of survival models to liver allocation. Liver Transpl,2001,7:567 – 580.
复习末期肝病模型的理由和管理,指出此举将对美国器官分配体系产生的影响。

(王贤才 译;王小磊,范懿 校)

# 第158章
# 胆囊胆管病

Nezam H. Afdhal

胆道(biliary tract)包括肝内毛细胆管和肝内小、中、大胆管,胆总管,胆囊管,Vater壶腹等。胆道系统的主要功能是分泌和储存肠内脂质溶解所需的胆盐,排出胆固醇以保持体内胆固醇的稳定,排出过多胆红素,排出包括药物代谢物的有机离子。

## 胆道系统的解剖和病理生理

### 胆汁生成和肝肠循环

肝细胞在肝内沿肝窦排列成筛状吻合片,相邻肝细胞的顶端为1~2 μm毛细胆管或间隙。每个肝细胞都有不止一个毛细胆管(canaliculi)(可多至3个),它们的特征是有毛细绒毛向管腔突出。

胆汁是由水、电解质和有机溶质构成(表158-1)。由于不断受到胆管细胞和胆囊黏膜的影响,所以胆囊中所存胆汁与肝胆汁已有明显差异。胆囊黏膜吸收水分,使胆汁浓缩,故胆囊胆汁中的脂质总含量比肝胆汁高得多(分别为10 g/dL与3 g/dL)。

初级胆酸主要是胆酸(cholic acid)和鹅脱氧胆酸即鹅胆酸(chenodexycholic acid)。二级胆酸即石胆酸(lithocholic acid)和脱氧胆酸(deoxycholic acid),是一级胆酸在肠内的分解产物,疏水性增加,胆汁流动更慢,对肝细胞可能有毒性。与甘氨酸或牛磺酸(氨基乙磺酸,taurine)酰胺化,即形成胆盐,更易排入胆汁。胆盐是双嗜性去垢剂样分子,由胆固醇合成,合成通路须有7α-羟化酶或固醇27-羟化酶。胆盐合成约占肝脏对胆固醇代谢的50%。胆盐由能量依赖性胆盐输出泵分泌到毛细胆管间隙(图158-1)。在毛细胆管膜中,胆盐是以单纯(只限胆盐)或混合性(并有磷脂酰胆碱及胆固醇)微胶粒形式出现,并被转移到胆囊中。摄入脂肪餐,可使胆囊收缩,胆盐被排入十二指肠,在此与肠腔内脂肪形成微胶粒(micelles)。约95%胆盐在回肠末端由钠依赖性胆酸运载蛋白吸收,整个胆酸贮池每天循环4~6次,胆汁分泌量大约是每天1 L。胆汁中的主要磷脂是磷脂酰胆碱(phosphatidyl choline)即卵磷脂(lecithin)。胆汁中磷脂酰胆碱来自新合成的肝磷脂酰胆碱,再经肝细胞磷脂酰胆碱转运蛋白送达MDR3,这是把磷脂酯胆碱最终分泌到胆汁的特异性转运蛋白(图158-1)。

现在对胆固醇分泌的观点是毛细胆管中胆盐浓度高,以预成胆固醇泡形式从质膜滤取胆固醇,旋即迅速溶解。胆石病的发生,主要就是由于游离胆固醇不能在胆汁中保持溶解状态。

**表158-1**

人类毛细胆管胆汁成分

| | |
|---|---|
| 胆盐 12 g/L | 胆酸 35% |
| 甘氨酸结合物 75% | 鹅脱氧胆酸 35% |
| 牛磺酸结合物 24.8% | 脱氧胆酸 25% |
| 游离胆酸 0.2% | 石胆酸 1% |
| | 其他 40% |
| 磷脂 5 g/L | 磷脂酰胆碱 96% |
| | 磷脂酰乙醇胺 3% |
| 胆固醇 1 g/L | 游离,未酯化 99% |
| 胆红素 0.2 g/L | 二葡萄糖苷酸酯 80% |
| | 单葡萄糖苷酸酯 18% |
| | 未结合性 2% |
| 蛋白 2 g/L | 白蛋白 50% |
| | 免疫球蛋白 23% |
| | 钙结合蛋白/阴离子肽成分 17% |
| | 血清蛋白 9% |
| | 毛细胆管蛋白 1% |
| 电解质 | 钠 150 mEq/L |
| | 镁 2 mEq/L |
| | 钙 3 mEq/L |
| | 钾 5 mEq/L |
| | 氯化物 110 mEq/L |
| | 碳酸氢盐 30 mEq/L |

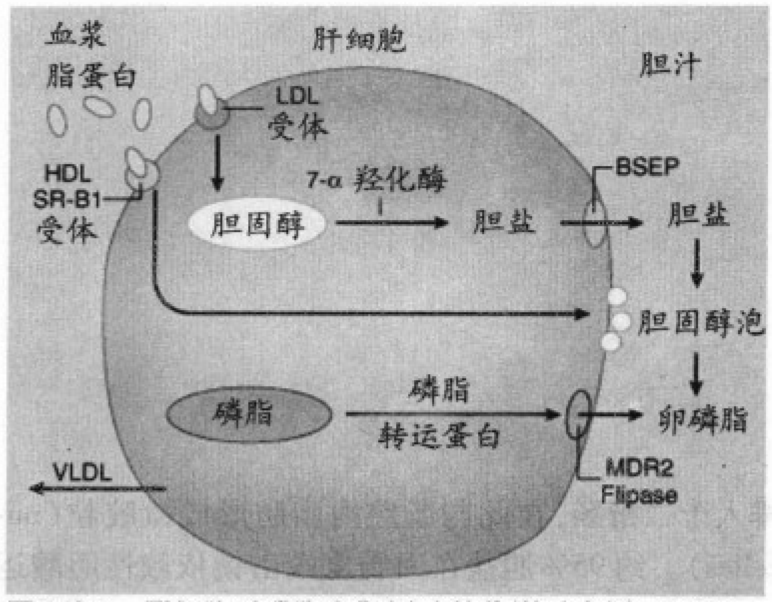



**图 158-1** 肝细胞对磷脂和胆固醇的代谢示意图。BSEP = 胆盐输出泵；MDR2 = 多元耐药受体 2，这是一种磷脂酯酶，对磷脂酰胆碱（即卵磷脂）有高度选择性。

毛细胆管中胆汁经胆管系统下行时，胆管细胞向胆汁分泌氯化物、碳酸氢盐和水分，保持胆汁的运行和容积。囊状纤维变性（cystic fibrosis）时（第 86 章）的跨膜传导调节蛋白（transmembrane conductance regulator）缺陷，在肝内只见于胆管细胞，使胆汁分泌减少，故有黏栓形成，以后由此引起局灶性胆汁性肝硬化和胆石症。

胆囊是胆汁的最终贮器，通过清除水分促使胆汁浓缩，从而提高胆汁中脂类浓度，从肝胆汁中约 3 g/dL，提升至胆囊胆汁中的 10 g/dL。胆盐浓度则可高至 300 mM，如果胆囊不分泌黏液进行保护，就会使胆道上皮受到破坏。胆囊黏膜还分泌氢离子，以防钙盐沉积，而使胆汁 pH 保持在 6.5 左右。正常胆囊在十二指肠－胆囊肠神经系统作用下，排出容量的 10%～20%。进餐后十二指肠中脂类通过肠神经系统和缩胆囊素（cholecystokinin），促使胆囊收缩约 70%。胆囊收缩障碍也是胆石生成的重要环节。

**表 158-2**

**胆汁淤积病因**

| 肝外 | 肝内 |
|---|---|
| 胆总管结石 | 病毒性肝炎 |
| 胆管狭窄 | 酒精性肝炎 |
| 胆管癌 | 药物性 |
| 胰腺癌 | 胆管稀少综合征 |
| 慢性胰腺炎 | 原发性胆汁性肝硬化 |
| 乳头狭窄 | 良性复发性肝内胆汁淤积 |
| 壶腹癌 | Byler 病 |
| 原发性硬化性胆管炎 | 原发性硬化性胆管炎 |
| 胆总管囊肿 | Alagille 综合征 |
| 寄生虫（如蛔虫，华支睾吸虫） | 肉样瘤（结节病） |
| 获得性免疫缺陷综合征胆管造影 | 淋巴瘤 |
|  | 手术后 |
| 胆管闭锁 | 全胃肠道外营养 |
| 门淋巴结病 | $\alpha_1$－抗胰蛋白酶缺乏 |
| Mirrizzi 综合征 | |

**表 158-3**

**胆汁淤积的临床表现及治疗**

| 临床表现 | 治疗 |
|---|---|
| 瘙痒 | 胆盐结合剂（如考来烯胺，鹅胆酸，利福平，纳曲酮，卡必类） |
| 高胆固醇血症 | 胆盐结合剂（如考来烯胺）<br>他汀类——疗效不佳 |
| 吸收不良 | 中链甘油三酯，脂溶性维生素（A，D，E，K），必需脂酸 |
| 骨质稀少 | 钙，维生素 D，二碳磷酸盐类 |

## 胆汁淤积

胆汁淤积（cholestasis）是胆汁形成和流动受阻引起的胆汁成分的系统性滞留（表 158-2）。单纯胆汁淤积时，碱性磷酸酶和 γ-谷酰转移酶（GGT）水平明显增高，转氨酶水平正常或轻微增高（第 149 章）。胆红素可能增高，但肝内重度胆汁淤积在病变到达极晚期前，都可能是正常的。

超声检查（US）如发现肝内胆管扩张，即提示**肝外梗阻性胆汁淤积**（extrahepatic obstructive cholestasis）。临床表现决定于梗阻性病变发生部位和病因，以及伴随的促炎细胞因子（proinflammatory cytokines）增多（可使胆盐合成和分泌减少）。**肝内胆汁淤积**一般是由于肝细胞功能失常（第 149 章）或病毒（第 151 章，第 152 章）、酒精（第 155 章，第 156 章）和药物（第 120 章）所致小、中胆管损伤。

胆盐滞留可使疏水性胆盐如脱氧胆酸增多，它们对肝都有毒性。滞留的胆盐还能溢出肝外，致使血清和皮肤中胆盐水平增高。胆酸结合剂即多价螯合剂（sequestrants）如考来烯胺（cholestyramine），可使胆酸浓度减低（表 158-3）。

以亲水性胆盐如鹅脱氧胆酸取代疏水性胆盐，治疗各种形式肝内胆汁淤积和伴随的瘙痒。阿片类拮抗剂也能阻断感觉神经通路。有些顽固性瘙痒须以大麻或其合成药屈大麻酚（dronabinol；Marinol）控制症状。

胆汁淤积时,过多的胆固醇沉积在所有组织,特别是腱黄瘤(tendinous xanthomas)和眶周黄斑瘤(periorbital xanthelasmas)。临床明显动脉硬化则不常见。这类病例尚无可使胆固醇明显减低的有效疗法。

胆汁淤积时,肠内胆盐浓度不足,膳食中脂类不能充分溶解,故有过多未吸收脂肪排出。长链脂肪对结肠黏膜也有刺激,故可发生油性而带恶臭的脂泻(steatorrhea)(第141章)。便中如有可被染色的脂肪,即提示脂泻(图141-11),确诊须收集32小时大便作便脂定量分析(表141-7)。

脂溶性维生素A,D,E,K吸收不良,能引起缺乏综合征,须以脂溶性维生素和必需脂酸以补膳食之不足。骨软化合并骨质疏松,是肪和慢性肝病的严重后果。患者须补充钙剂(每日1500 mg)及维生素D。如骨扫描发现骨质稀少,即应投予二磷酸盐化合物(第258章)。

治疗还须设法矫治胆汁淤积病因,如手术建立旁道或置管以疏解胰癌梗阻(第201章);肝内病变(如原发性胆汁性肝硬化;第156章)的进行性胆汁淤积,可能只有实施肝移植(第157章)。

## 胆石病

### 定义

胆石有3种:胆固醇胆石,混合胆石,色素性结石,后者又可分为黑、褐两种。美国胆石病80%都是胆固醇和混合性结石。胆固醇石中,胆固醇含量占70%以上,而混合性结石中,色素含量亦多(如胆红素)。黑色素结石一般与溶血性病变有关,含钙盐、胆红素和蛋白质。褐色素结石在亚洲较多,与肝内胆管炎及感染有关,美国褐色胆石则见于胆囊切除后病人,特别是以胆总管结石出现时。

### 流行病学

美国估计约3000万人有胆石,每年为胆石症而支付的费用约150亿美元。欧洲对30~65岁居民所做大量超声检查证明:18.8%妇女和9.5%男子有胆石。另据对1930人长达10年的随访研究,累计新胆石发生率为4.6%。

年龄是胆石病的主要危险因素(表158-4),因胆石症而做的胆囊切除术中,为儿童做的不到2%,一般都是由于溶血性病变。但是随着儿童肥胖的增多,胆石发生可能也会提早。

按年龄调整的女男胆石症发生比,30~39岁间是2.9,但至50~59岁时已减至1.2。有胆石症的妇女,似也比男子更易做胆囊切除术。青年妇女胆石发生多,妊娠似为主要危险因素,未产妇为1.3%,经产妇为13%。显症性胆石症与胆囊切除术风险高,也与服用雌激素有关,与未服雌激素者比较,相对风险为2.1~3.7。风险增加是由于雌激素可使胆固醇分泌增多,孕酮可使胆囊收缩减低,而妊娠则可使疏水与亲水性胆盐平衡失调。

肥胖可使胆石风险增加,是由于它使胆固醇的吸收、合成和分泌增多。妇女和病态肥胖时风险更大,但以极低热量迅速减肥,也与胆石有关。

### 遗传

研究家族史发现胆石病人一级血亲中胆石发生率,比年龄和性别相当的对照者高出一倍。在美国,美洲印第安人后裔的胆石发生率明显增高,特别是25岁以上女性皮马印第安人,胆固醇胆石发生率达75%。南美和墨西哥的印第安人胆石发生率亦极高,这些人胆石病并发症(如胆囊癌)的发生率,在世界上是最高的。南美西班牙裔中胆石发生率就低得多。

人类尚未发现特异性胆石基因,但对胆石易感的小鼠中,已发现结石生成基因(lithogenic genes)(包括胆盐输出泵基因)。人类胆石病可能是复杂的多基因易感性和环境因素共同造成的。

**表158-4**

**胆石症危险因素**

| |
|---|
| 年龄 |
| 性别(女性) |
| 肥胖 |
| 产次(经产状况) |
| 体重迅速减低 |
| 高甘油三酯血症 |
| 遗传(如比马印第安人,智利人) |
| 药物:雌激素,氯贝丁酯,头孢曲松,山度他汀 |
| 回肠末端切除 |
| 胆囊动力减低:妊娠,糖尿病,迷走神经切断术后 |
| 生长抑素瘤 |
| 全胃肠道外营养(静脉营养) |
| 脊髓损伤 |

## 发生机制

### 胆固醇胆石

胆固醇胆石含胆固醇 50% ~90%，是膳食中蛋白和脂肪含量丰厚的西方国家最常见的胆石类型。胆固醇是强烈疏水分子，只有与胆盐和卵磷脂一起形成饱和微胶粒及小泡，才能在水溶液中保持溶解。胆囊胆汁中胆固醇以多相存在，在胆固醇过饱和情况下，不稳定的胆固醇小泡成核，形成胆固醇结晶（图158-2）。很多因素包括蛋白和脂类对成核都有促进作用。

胆道分泌胆固醇增多，使胆汁中胆固醇过饱和。故分泌过多黏蛋白进入胆囊，形成凝胶层，胆汁淤积，促使胆固醇成核及胆固醇结晶沉积。

胆固醇一水结晶只有数百微米，很易经胆囊管排出。但含钙盐、胆红素、黏蛋白和结晶的黏沙，则不易因胆囊收缩而排出。胆沙（biliary sludge）亦称微石症（microlithiasis），超声检查胆囊可见产回波的游离性可动质块。胆囊炎、胆管炎和胰腺炎等，都可作为胆石病症状而发生。

胆沙可以消失，亦可持续存在，或因晶体长成板片而发展为结石，这种情况至少部分是与胆囊收缩功能失常有关。胆汁中胆固醇超饱和，胆囊平滑肌对缩胆囊素的回应减弱。

### 色素性胆石

黑色素结石中含胆红素钙 10% ~90% 不等，还有其他不同钙盐，如羟磷灰石（hydroxyapatite）和碳酸钙等，这些胆石在印度很常见（40%），但在美国明尼苏达州则很少见（5%）。年龄较大以及全胃肠道外营养（静脉营养）（total parenteral nutrition）和溶血性疾病时，色素性结石发生较多。

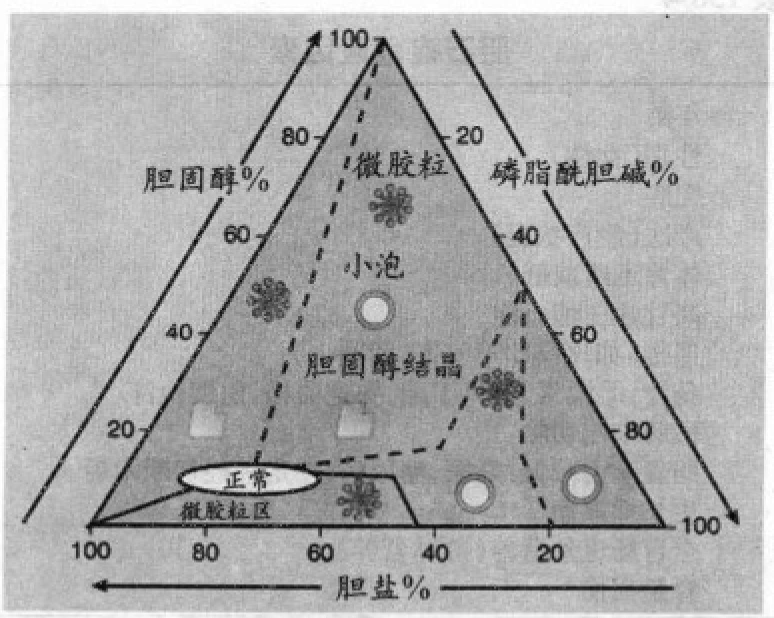



**图 158-2** 胆汁含脂总量 10 g/dL 时胆石生成模型平衡图。

褐色素结石在日本胆石中约占 30%，而中国农村胆石 90% 皆属此型。与低热量高素食的饮食状况有关，结石既可见于胆管，亦可见于肝内，并与复发性化脓性胆管炎（recurrent pyogenic cholangitis）及胆管肝炎（cholangiohepatitis）关系密切。在美国它们是以胆囊切除后胆石症出现的，可能与胆汁流通不畅和感染有关。由于细菌酶作用，胆红素由其葡萄糖苷酸酯分解出来，磷脂亦被水解，故钙、胆红素和游离脂酸得以沉积。这些结石常较软，很易在内镜下压碎、取出，故常以内镜治疗。

## 临床表现

### 有症状还是静寂胆石

胆石引起的症状常非特异性，如恶心，腹胀，右上腹痛等。胆道痛常被描述为间歇性右上或上腹痛，饭后 15 ~30 分钟发生，常向背部放射，实际上它是不能预计的剧痛，常为持续性而非真正的绞痛。疼痛持续 3 ~4 小时，可能伴有恶心呕吐。无并发症胆囊炎时，患者不发热亦无白细胞增多，通常以 1 剂麻醉性镇痛剂或非类固醇抗炎药（NSAID）治疗疼痛即足收效，疼痛常在 6 小时内消失。绞痛发作可能间隔多日或多月。

无症状胆石约占胆石的 85%，常为其他原因做超声检查时发现。无症状胆石病人，恶心、气胀的非特异性症状发生率与一般群体相似，很少发生胆石病的并发症。但他们的胆绞痛更能提示胆石，也是胆囊炎及其他并发症风险增加的标志。肥胖、缺少运动、女性和服用雌激素等，都可使显症性胆石增多。由于现行医疗规范是只治疗有症状的胆石，因此确定胆囊结石是否与任何症状有关就是至关重要的。

在无症状结石者中，每年约有 2% ~3% 发生胆绞痛。如无前驱症状，胆石病并发症如急性胆囊炎的发生率，每年不到 1%。因此主张只有发生胆绞痛后，才做胆囊切除术，预防性或附带性胆囊切除术只限于印第安人、移植受体以及镰状细胞贫血、病态肥胖、胰管连接畸形、瓷样胆囊（porcelain gallbladder）和胆囊息肉 >1 cm 的病人（见"胆囊切除术"）。

### 急性结石性胆囊炎

急性胆囊炎是胆石病最常见的严重并发症，并能由此引起种种并发症，如胆囊穿孔，腹膜炎，形成瘘管通达小肠或十二指肠，合并胆石性肠梗阻，以及肝或腹腔脓肿等。急性胆囊炎是胆囊管梗阻引起的，腔内压力增高，影响胆囊血液供养。原发性胆囊炎可能是沙门菌和其他次常见微生物如霍乱弧菌、钩端螺旋体、李斯特菌等引起的。胆绞痛与急性胆囊炎的临床鉴别不易，但一般还是可以根据临床及放射线检查所见作出鉴别(表158-5)。

未发生并发症的急性胆囊炎，实验室检查常有白细胞增多，此外即帮助不大。肝酶水平增高、高胆红素血症及淀粉酶或脂肪酶增高，胆囊炎时都不常见，如有，提示胆石症的其他并发症，如胆管炎、胰腺炎等。急性胆囊炎如有炎症性包块，即可压迫胆总管而致胆管梗阻(Mirrizzi综合征)。

右上腹部超声检查，可对95%胆囊炎病人作出非介入性诊断(图158-3)。超声也能排除胆总管梗阻，有时还能发现胆管结石。胆囊炎时，胆囊壁可能增厚，胆囊周围可能见到游离液体。Murphy征也有意义，可由超声师或在体检时引出。即以探头或手在腹直肌鞘缘轻柔施压，并请病人吸气。当胆囊因吸气而向下移动，触及检查者手或超声探头时，病人即诉疼痛。超声还能排除坏疽性胆囊炎(胆囊壁有游离气体)、穿孔及脓肿。急性胆囊炎的最特异性检查是以锝标记的羟基亚氨基二乙酸(HIDA)扫描。HIDA静注后，正常由肝提取，排入胆道，在胆囊中浓缩。如有结石阻塞胆囊管，胆囊即无HIDA充盈。HIDA扫描的敏感度为95%，特异性则很不一，危重及黄疸病人，可能低至50%。

**表158-5**

**胆绞痛和急性胆囊炎临床特征的比较**

| 临床表现 | 胆绞痛 | 急性胆囊炎 |
|---|---|---|
| 右上腹痛 | 有 | 有 |
| 腹部压痛 | 无或轻微 | 中至重度，特别是肝及胆囊区(Murphy征) |
| 发热 | 无 | 常有 |
| 白细胞增多 | 无 | 常>11 000/μL |
| 症状历时 | <4小时 | >6小时 |
| 超声 | 胆石 | 胆石，胆囊壁增厚 |
| HIDA扫描 | 胆囊4小时内可见 | 胆囊不充盈 |

HIDA=羟基亚氨基二乙酸。

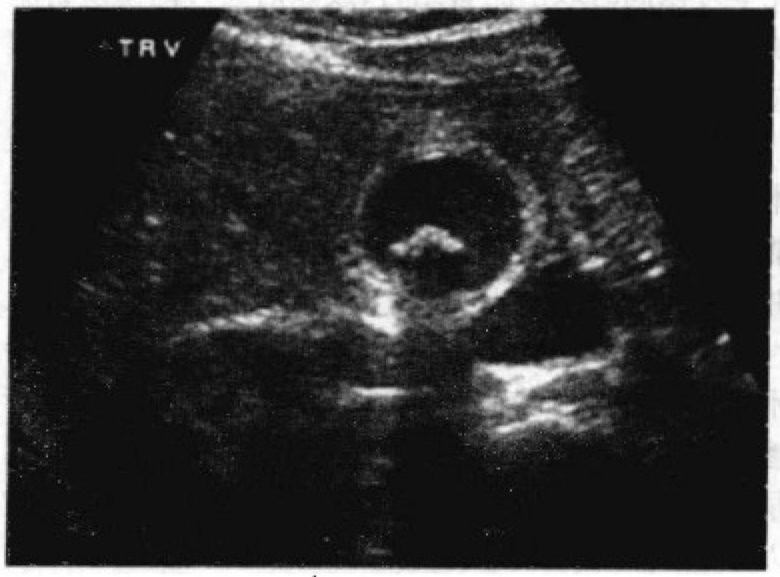



图158-3　超声检查所见胆石。

## 治疗

### 急性胆囊炎的药物稳定疗法

无并发症急性胆囊炎的治疗是静脉输液，抗生素7~10日，并使肠道休息。抗生素可选用氨苄西林(2 g静注6小时一次)和一种氨基糖苷(庆大霉素5.1 mg/kg 24小时一次)，也可用头孢菌素(头孢曲松1~2 g每日一次)及氨苄西林-舒巴坦(1.5~3 g每6小时一次)。免疫抑制病人，抗菌覆盖面要广，如加用甲硝唑(500 mg每8小时一次)，哌拉西林-三唑巴坦(piperacillin-tazobactam)(3.375 g每6小时一次)及左氧氟沙星(levofloxacin)(500 mg~1 g每日一次)。一般主张早期(初次住院时)胆囊切除。●

### 胆囊切除术

现在腹腔镜下胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy)几已取代常规开腹胆囊切除术，成为胆石的首选疗法。腹腔镜下胆囊切除术的优点是疼痛较轻，出院早(一般术后1日即可出院)，创口感染较少，恢复工作早，费用也较低。但就全国来说，每次手术费虽较低，但因手术数量不断增加，经济效益实已基本持平。胆囊切除术的指征是胆绞痛，急或慢性胆囊炎，无胆石性胆囊炎等。糖尿病人由于神经病变的影响，症状可能较少，合并坏疽和穿孔的可能更多，虽然如此，一般也不主张对糖尿病人做预防性胆囊切除术。

手术性胆管造影可在腹腔镜胆囊切除术时进行，

此举可以同时取出胆管结石,或以后通过内镜逆行胆胰管造影法(ERCP)取出。腹腔镜胆囊切除术后胆总管结石意外滞留的概率约2.3%。

腹腔镜胆囊切除术的并发症,可能来自手术操作本身,或为诱导气腹所致。气腹(pneumoperitoneum)能引起肝功能障碍、肠缺血和疝。手术本身的最严重并发症是胆管损伤(0.62%~1.6%),手术指征为急性胆囊炎时发生较多,外科医师做过25例腹腔镜手术后,这类并发症就发生较少。胆管损伤包括胆囊管渗漏,胆管撕裂,胆管完全横断,胆管温度性损伤等。早期发现,可作一期开放性胆管修复。胆囊管渗漏常以术后数日出现黄疸、发热和腹痛而被发现。可由ERCP作内镜置管或括约肌切开术进行治疗。

还有不到10%病例,由腹腔镜手术改为开放式胆囊切除术,一般是由于重要解剖结构如胆囊管或胆总管鉴定困难所致。

### 胆石消融疗法

对腹腔镜胆囊切除术相对或绝对禁忌的病人,如同时存在晚期心肺或肝病,可试用鹅胆酸与熊胆酸(UDCA)联合疗法或UDCA单药治疗,如胆囊尚有功能,约60%病例的多发性小胆石(<5 mm)可望消融。但如CT已发现胆石钙化,则疗效较差,只有约10%病例可望收效。胆石一般是以每月1 mm速度消融。此后5年内,胆石复发率约每年10%,但5年后复发即很少见。因此可能需要持续治疗,这也是胆石消融疗法不得人心的原因,但对某些不能安全实施胆囊切除术的病例还是合适的。

利用聚焦超声束进行的体外震波碎石疗法(extracorporeal shock wave lithotripsy),可使较大结石破碎,而能通过胆囊管,进入胆总管。仍滞留在胆囊后方的碎片,应以UDCA消融。经此处理,50%以上病例的胆石可望消失,但他们中间约50%仍将复发,特别是多发性胆石和胆囊收缩功能不良的病人。

局部溶解疗法是在超声引导下,向胆囊插管,以甲基三丁基醚(methyl terbutyl ether)或丙酸乙酯(ethyl propionate)化解胆石。这项技术仍在实验阶段,但可能很快进入广泛试验。

## 胆总管结石

胆总管结石症(choledocholithiasis)时,结石可由胆囊下行,或因感染和胆汁流通不畅而在迂曲扩张的胆总管中自行发生(常为胆固醇型结石),也可能是胆囊切除术后发生的(常为褐色胆石),有时是手术疏漏所致(胆囊切除术时约占2%)。临床常表现为胆管炎、胰腺炎或胆道梗阻,大结石梗阻时可致黄疸。

**急性细菌性胆管炎**(acute bacterial cholangitis)最常见是由于胆总管结石阻塞所致,胆道压力增高,这是内科急症。患者胆汁常被大肠杆菌、拟杆菌、克雷伯菌或梭菌感染,并因压力增高而有暂时性菌血症。临床表现为Charco三联征:黄疸、腹痛及发热、寒战。严重胆管炎时,伴有严重肾功能障碍及弥散性血管内凝血。治疗为补液及广谱抗生素(须覆盖革兰阴性细菌),如头孢曲松1~2 g每日一次;氨苄西林-舒巴坦1.5~3 g 6小时一次;哌拉西林-三唑巴坦3.375 g 6小时一次;左氧氟沙星500 mg~1 g每日一次等。转氨酶、胆红素和碱性磷酸酶水平常增高。胆总管结石常能由超声作出诊断,一般都能发现胆管扩张,胆石偶亦可见。大于1 cm的胆石,95%都能由磁共振胆胰管造影(MRCP)发现(图158-4)。但ERCP仍不失为胆总管结石诊断和治疗的金标准。故如疑为胆管炎,应做ERCP内镜治疗即括约肌切开术,以气囊或篮取除胆石。<2 cm的小结石很易去除,较大结石可能要先以机械或超声击碎,再行取除。病情危重的患者,可能要先为满含脓液的胆总管减压,以后再做正式内镜或手术治疗。内镜治疗成功后,由于复发风险很高,故应常规实施腹腔镜胆囊切除术。

在某些情况下(如Roux Y型胆总管空肠吻合术后)ERCP可能难以进行,可改做放射线经皮经肝(PTC)或开放性胆总管探查。PTC时放射科医师可以导管或支架为胆管减压,以后再在直肠胆道造影




图158-4 胆道扩张时的磁共振胆胰管造影显示胆道扩张及胆总管(CBD)、胰管(PD)和胆总管中2块大结石(S)。

下,由窦道取出结石。

胆石性胰腺炎(第145章)以多发性小胆石时发生为多,亦可见于小胆石症和胆沙时。临床表现为急性上腹疼痛,并向背部放射,血淀粉酶增高,影像检查可见胰腺水肿或黄疸。提示胆石性胰腺炎的临床表现是天冬氨酸转氨酶和碱性磷酸酶水平增高。疑为急性胆石性胰腺炎的病例,应早做ERCP,并在24小时内取除结石,以减少发病率和死亡率,但约50%病例结石未能见到,或在ERCP时结石即已通过。胆总管结石治疗成功后,患者仍应择期切除胆囊。

## 胆石的罕见并发症

胆囊血管受累并有产气菌存在时(糖尿病及免疫功能减低病例较多见),能引起**坏疽或气肿性胆囊炎**(gangrenous or emphysematous cholecystitis)。病情常极危重,有高热、系统性脓毒感染症候及意识迟钝。超声可见胆囊或胆囊壁有气体,以后可能发生胆囊穿孔和腹膜炎。患者须紧急实施胆囊切除术。

如胆囊与十二指肠、胃或结肠已有窦道,则大胆石可能经此瘘道进入肠内。如在十二指肠或回盲瓣处发生梗阻,即可因**胆石性梗阻**(gallstone ileus)而有肠梗阻症候。腹部平片可见肠梗阻及胆囊或胆道内游离气体。治疗一般为胆囊切除,取除引起梗阻的胆石。

## 预防

低脂低热量膳食,睡前熊胆酸600 mg可使胆石形成大为减少。胆固醇结石的一级预防是合理调整膳食,防止胆固醇过饱和(即全麦粉与粗粮多而胆固醇及饱和脂肪少的膳食)。二级预防则是UDCA的胆酸疗法,减低胆固醇过饱和度,缩胆囊素类似物改善胆囊动力,以及阿司匹林和NSAID减少黏蛋白分泌等。所有这些措施,在高危组群如应用低热量膳食及全胃肠道外营养(静脉营养)病人中,都已成功收效。

## 预后

对年龄较轻和素称健康的病人来说,胆石症预后极佳。但在年龄较老的病人中,发生胆总管结石、胆管炎和胰腺炎的较多,每一项都有相当发病率和死亡率。

**表158-6**

**无石胆囊炎的相关危险因素及主要微生物**

| |
|---|
| **危险因素** |
| 全胃肠道外营养(静脉营养) |
| 败血症,胆道感染 |
| 重大外伤 |
| 烧伤 |
| 非胆道大手术 |
| 分娩 |
| 多次输血 |
| 机械呼吸 |
| 阿片类 |
| 免疫抑制——化疗,人类免疫缺陷病毒感染,移植 |
| 糖尿病 |
| 缺血性心脏病 |
| 恶性病变 |
| **可能为主要病因的微生物** |
| 伤寒沙门菌 |
| 霍乱弧菌 |
| 葡萄球菌 |
| 钩端螺旋体 |
| 李斯特菌 |
| 卡氏肺囊虫 |
| 分枝杆菌 |
| 巨细胞病毒 |
| 念珠菌 |
| 蛔虫 |
| 棘球绦虫 |

## 无胆石性胆囊炎

无石胆囊炎(acalculous cholecystitis)是无胆石情况下发生的胆囊炎症或胆囊相关症状。在所有胆囊炎中,急性无胆石性胆囊炎约占2%~17%。缺血,感染,胆汁成分的化学性损伤,胆囊管梗阻等,都被认为是可能病因(表158-6)。原发性感染可能表现为急性胆囊炎及原因不明性发热,右上腹痛,手术或移植、腹部外伤、化疗及静脉营养后情况恶化。疼痛、发热、白细胞增多和肝酶异常等常见。确诊须由超声,可见在无胆石存在的情况下,胆囊充胀,囊壁常薄,胆囊周围积液,或Murphy征阳性(见前文)。可能有胆沙。腔内如有气体或气泡(香槟酒征,champagne sign),即为气肿性胆囊炎。

治疗为输液、抗生素(与胆石症时同)及一般支持疗法。由于无石胆囊炎比胆石性胆囊炎更易发生穿孔和坏疽,故须紧急切除胆囊。胆囊切除后发生渗漏、脓肿及创口感染等并发症的也较多,说明内在系

统性情况的复杂性。病情危笃,胆囊切除术已属禁忌的病例,可做经皮胆囊造口的胆囊减压术。急性无石胆囊炎的总体死亡率是5% ~20%。

慢性无石胆囊炎为一认识还很有限的临床综合征,患者在无胆石存在的情况下出现胆绞痛症状。胆囊可能正常,或有慢性炎症改变。胆囊黏膜和肌层可有胆固醇沉积(cholesterolosis)。患者常为青年女性,有腹痛及恶心等非特异性症状,对脂肪性食物耐受不良。食物-缩胆囊素激发超声及HIDA扫描可能诊断为胆囊运动障碍(biliary dyskinesia)。激发运动失常的病人,80% ~90%胆囊切除后症状都能缓解。

## 胆囊癌

胆囊癌(gallhladder cancer)在所有癌症中占0.76% ~1.2%,但却是胆道最常见的癌症,美国每年报道的此癌约7200例。印第安人发生最多,特别是智利、墨西哥和哥伦比亚等处印第安人。胆囊癌是老年病,女性较多。与胆石症、慢性胆囊炎及炎症关系密切,90%胆囊癌都伴有结石。胆囊壁钙化即瓷样胆囊的病人,发生胆囊癌的风险是25%;胰管连接异常即胰管通达胆总管下端而非壶腹的病人,发生胆囊癌的风险也增加。因此这两种情况都是预防性胆囊切除术的指征。

胆囊癌约90%是腺癌(adenocarcinoma),其余为鳞状细胞癌及其他癌。胆囊癌局部蔓延,侵入肝、局部淋巴结及腹腔。约90%病例是以提示胆囊炎的症候出现。治疗只有手术,肿瘤限于胆囊时,可获根治。辅助性放疗及化疗未见有何功效。所有胆囊癌的中位数存活时间是3月,1年存活率14%,5年存活率5%。

## 胆管病

肝内和肝外胆管树包括Vater壶腹的损害均罕见。

### 胆管闭锁

胆管闭锁(biliary atresia)是围生期累及胆管的纤维封闭性病变,从肝门分支叉处至十二指肠,美国每13 000名分娩活婴中约有1例。25%病例与此相关的遗传异常有多脾,门静脉和肝动脉畸形,腹内脏器反位(abdominal situs inversus),肠转位不良,心血管及尿路畸形等。临床表现为黄疸,大便中无胆汁,持续至生后2周。ERCP及MRCP能提示诊断,但确诊一般仍须开腹手术。应在生后60日内手术矫治,即做肝门肠造口术(portoenterostomy)。患儿生后1年约80%都能正常生长,但以后即常因吻合口狭窄和进行性胆汁性肝硬化而致肝衰竭,故为肝移植适应证。

### 胆总管囊肿

胆总管囊肿(choledochal cysts)是先天性胆管扩张,累及部分节段或整个胆管树。美国每13 000名分娩活婴中约有1例,日本和亚洲发生率高出约13倍。女子发生率约为男子4倍,囊肿与胰管连接异常及先天性肝纤维化有相关性。临床常表现为右上腹部肿块、黄疸和疼痛。亦可以急性胰腺炎、胆管炎、静脉曲张出血及囊肿破裂出现。一般由影像检查作出诊断,包括超声,CT,MRCP,ERCP等。治疗一般都是手术切除囊肿,并做Roux式Y型肝空肠吻合术,因为囊肿恶变为胆管癌的风险很高(3% ~26%)。肝内胆管广泛扩张(Caroli病)时,常有复发性胆管炎及肝内结石,最佳治疗是肝移植。

### 东方人胆管肝炎

东方人胆管肝炎(oriental cholangiohepatitis)即复发性胆管炎及肝结石症,地方性流行于东亚特别是台湾地区,在蛔虫(*Ascaris lumbricoids*;第404章)和华支睾吸虫(*Clonorchis sinensis*;第403章)感染常见地区,发生率高达13%。这些寄生虫造成肝内胆管树的局部狭窄和扩张。胆汁流通不畅而致细菌感染,故因分解胆红素而有褐色结石生成。临床常以复发性胆管炎出现,但也能恶变为胆管癌。诊断可做超声或CT。治疗为静脉输液及抗生素。内镜下取石,清理感染的胆管段,是主要选项,但手术切除肝的局部节段可能也是必要的。

### 原发性硬化性胆管炎

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis)是以肝内和肝外胆管节段性纤维化性炎症为特

征的慢性胆汁淤积病。病因仍未明了,估计是原发性自身免疫病。本病为进行性,可因小、中、大胆管封闭而引起3种不同临床症候:(1)胆汁淤积终致胆汁性肝硬化;(2)复发性胆管炎及大胆管狭窄;(3)胆管癌。继发性硬化性胆管炎病因不一,临床症候与原发性时无异(表158-7)。

原发性硬化性胆管炎与溃疡性结肠炎及结肠Crohn病有关(第142章)。约70%~90%原发性硬化性胆管炎病人有临床或微观结肠炎,而结肠炎病人中,约1.3%~13%有原发性硬化性胆管炎。炎症性肠病常在原发性硬化性胆管炎之前出现,但有些病人的结肠炎无症状,只能在以后做结肠镜及活检时发现。原发性硬化性胆管炎和原发性自身免疫肝炎间,还有一种交叉综合征(第152章)。

原发性硬化性胆管炎在美国的发生率是每110 000人口中约有1~6例,男女之比为2.3:1。诊断时平均年龄为32~40岁,但儿童亦可受累。

实验室检查最常见的改变是碱性磷酸酶增高,可见于90%病例,转氨酶为轻度增高。胆红素水平60%病例初期都是正常的,但随着时间的推移也会增高,并成为预后的重要指标。自身抗体包括抗核抗体和抗平滑肌抗体约见于22%病例,但抗线粒体抗体阳性罕见,如有,提示原发性胆汁性肝硬化(第156章)。原发性硬化性胆管炎和结肠炎病人中,90%为抗中性粒细胞胞质抗体(pANCA)阳性,但pANCA并无特异性,亦可见于无原发性硬化性胆管炎的溃疡性结肠炎及自身免疫性肝炎病例。

**表158-7**

**硬化性胆管炎相关病变**

| 原发性硬化性胆管炎 | 继发性硬化性胆管炎 |
|---|---|
| 溃疡性结肠炎 | 胆总管结石 |
| Crohn结肠炎或回结肠炎 | 免疫功能减低病人感染(隐孢子虫,毛孢子菌,巨细胞病毒,隐球菌,内脏原壁菌病) |
| Ⅰ型自身免疫性肝炎 | HTLV-1相关性脊髓病 |
| | 肝动脉或小动脉缺血性损伤 |
| | 外伤 |
| | 肿瘤 |
| | 中毒性损害 |
| | 　氟尿苷(肝动脉注射) |
| | 　甲醛(棘球囊肿注射) |
| | 先天性异常 |
| | 成年型乳糜泻 |

诊断须凭病理和放射线检查所见,所有病人都应做肝活检和胆管造影。肝活检可见封闭性胆管炎和典型胆管周围洋葱样环形纤维化。病情发展,则转以胆管稀少及继发性胆汁性肝硬化突出。Ⅰ期炎症限于门管区,Ⅱ期出现肝炎和门脉性纤维化,Ⅲ期出现桥形纤维化,Ⅳ期则以胆汁性肝硬化和再生小结为特征。大胆管病多由ERCP或MRCP诊断,包括狭窄、珠状及扩张。相关病变有胰腺炎(15%病例),肝周淋巴结病,胆管癌(尸检及移植时27%~41%)。

自然病史不一。有些病人为严重复发性胆管炎,有些则可发展为胆汁性肝硬化。存活至死亡或移植的中位数时间约为12年,最高可达21年。生命保险统计无症状者生存年限比有症状者长,前者10年存活率为80%,后者10年存活率为50%。

没有一种治疗证明能使病变进展减慢,防止胆管癌的发生,或使患者寿命延长。内科疗法为治疗胆管炎及内镜下气囊扩张或置管矫治大狭窄。手术则须尽量避免,因可使复发性胆管炎的风险增加。免疫抑制疗法常无功效。随机试验显示UDCA[15 mg/(kg·d)]可使胆红素、碱性磷酸酶及白蛋白水平改善,但对延长病人寿命及推迟肝移植时间并无确切作用。通常所用剂量更大(20 mg/kg),因为有些报道初步提示这样的剂量生化效应更好。❶

肝移植是唯一可能取得根治的疗法,保险统计1年存活率83%,5年73%。所有接受移植的原发性硬化性胆管炎病人因有慢性结肠炎(第200章),故须定期筛查结肠癌。原发性硬化性胆管炎移植后很少再发,如有,也很难与其他病因性胆管损伤鉴别。如在移植时意外发现小胆管癌(<1 cm),存活率不致受到影响,但移植前检查如由CT或MRI发现较大胆管癌(>2 cm),肝移植即属禁忌。原发性硬化性胆管炎病人须以胆管造影术筛查狭窄处可能发生的胆管癌,6~12个月一次,并做刷拭及活检。发现胆管癌,即应手术切除或化疗(见后文)。

## 胆管消失综合征

胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome)的特征是肝内胆管稀少,终致胆汁淤积和胆汁性肝硬化。病因如原发性胆汁性肝硬化(第152章),移植

物抗宿主病，肝同种移植慢性排异反应（第157章），缺血，肝内化疗，药物中毒（如氨苄西林，阿莫西林，氟氯西林〈flucloxacillin〉，红霉素，四环素，多西环素，复方新诺明），HIV感染（第416章），结节病（第91章），特发性或瘤旁胆管稀少（paraneoplastic bile paucity），组织细胞病等。几乎所有这些情况，都有慢性胆汁淤积和碱性磷酸酶水平增高。治疗是针对胆汁淤积的并发症，可用UDCA（15 mg/kg）以利胆汁流通。这些病变大多是缓慢进行性的，可致胆汁性肝硬化，最终仍需肝移植。

## 胆管癌

在人类恶性病变中，胆管癌（cholangiocarcinoma）发生率不到0.2%。但美国近20年来，胆管癌发生率明显增加，与此相应，死亡人数也增至每年约2500～3000人。胆管任何位点都能发生肿瘤，约40%～60%发生在肝门，即所谓Klatskin肿瘤。胆管癌的危险因素有原发性硬化性胆管炎，先天性胆总管囊肿，Caroli病，肝石症，寄生虫感染，接触毒物等。遗传因素已提出某些基因如*p53K-Ras*。95%以上恶性肿瘤都是高度硬化性、结节性或乳头样腺癌。临床表现常为胆汁淤积，腹痛，隐性消瘦，血清碱性磷酸酶水平明显增高，胆红素和转氨酶水平也有不同程度的增高。约80%胆管癌病人，都有新肿瘤标志CA 19-9增高。Ⅰ型肿瘤限于胆管汇合处的下方；Ⅱ型累及上方，影响左右胆管系统的沟通；Ⅲa和Ⅲb型分别为发展至右（左）肝管的肝段分支。Ⅳ型肿瘤则为左、右肝管的肝段分支皆已受累。

病变分期及能否切除，须由腹部CT、血管造影和MRCP或胆管造影确定。两侧二级根段受累、肝动脉或门静脉受困或封闭，以及肺、肝或腹膜转移等，都是手术禁忌证。如无禁忌，手术仍不失为最佳疗法，应包括对胆管和肝的切除。完全切除后，再由单独放疗或联合化疗以防局部复发，但此举并未证明能使患者存活率提高。

50%～90%病例就诊时肿瘤已不能切除，姑息疗法侧重于缓解疼痛、瘙痒和黄疸，改善生命质量。手术分流收效最佳，但操作本身的相关并发症及死亡率亦高，因此内镜胆管引流和经ERCP或CT的内镜置管（endoprosthesis insertion），对很多病人可能更为适宜。置管失败的病人，有些可能受惠于光动力疗法（photodynamic therapy）。肝移植则令人失望，因为移植后几乎都会复发。

## VATER壶腹病

Vater壶腹是控制胆汁进入十二指肠的终末括约肌。括约肌的激素调控由缩胆囊素（cholecystokinin）介导，作用为促使胆囊收缩，壶腹松弛。壶腹的最常见病变是狭窄或缩胆囊素作用后功能障碍，即所谓Oddi括约肌功能障碍。

### Oddi括约肌功能障碍（胆囊运动障碍）

真性括约肌狭窄时，括约肌是由于炎症和纤维化而致狭窄的，原因如胰腺炎，胆石通过乳头，手术中损伤，感染，腺瘤等。括约肌狭窄（sphincter stenosis）可以腹痛和胰腺炎出现。狭窄上方的胆总管常扩张，治疗为ERCP时做大口括约肌切开术。

Oddi括约肌运动障碍（sphicter of Oddi dyskinesia）是括约肌的功能性病变，引起间歇性胆道梗阻。多数患者都做过胆囊切除术，而以复发性胆道疼痛或胰腺炎（较少）出现。诊断一般由ERCP，可见造影剂排出迟延。疼痛并有两次以上伴有转氨酶改变、胆总管扩张及造影剂排出迟缓的病例，应做括约肌切开术（sphicterotomy）。以上3项病征皆无的病例，一般试用弛缓剂如硝酸盐，钙通道阻滞剂等。

### 壶腹肿瘤

壶腹腺癌的发生率是每百万人口中约3例。腺瘤为突出生长的壶腹损害，可在壶腹内生长，亦可长入十二指肠，还可恶变为腺癌（彩页4 图158-5）。癌瘤常为局部侵袭性。壶腹腺瘤与家族性结肠息肉病（第200章）和*FAP*基因相关，有此基因的病人，几乎80%都有壶腹腺瘤，他们发生壶腹癌的风险约比常人高出百倍。

诊断时平均年龄50岁，高峰在70岁，无性别差异。约80%病例都以黄疸出现，常为进行性，伴有腹

痛和消瘦。肝酶常有改变,超声或CT发现胆管和胰管直至壶腹皆显扩张,即可提示诊断。确诊仍须内镜及刷拭和活检。肿瘤分期特别是长入壶腹的损害,最好是做内镜超声。腺瘤和小癌可由内镜壶腹切除术清除。常规推荐的根治手术是胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy)即Whipple手术,5年存活率25%~55%,视肿瘤发展程度而定。辅助性化疗和放疗皆未证明对壶腹损害的治疗有何效益。

## A级论证文献

❶Lo C, Lin C, Lai E, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for treatment of acute cholecystitis. Ann Surg, 1996, 223: 37-42.
作者等的研究证明急性胆囊炎以早期胆囊切除术治疗为好,第一次住院时即宜手术。
❷Boerma D, Bauws EA, Keulemans YC, et al. Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: A randomized trial. Lancet, 2002, 360: 761-765.
作者等的随机试验证明:在以内镜括约肌切开术成功治疗胆管结石后,应常规实施腹腔镜胆囊切除术,否则复发风险甚大。
❸Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V, Vickers FF. Prevention of gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very low caloric diet program. Ann Intern Med, 1995, 122: 899-905.
参与极低热量膳食计划的病人,服用熊胆酸能防止胆石形成。
❹Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic acid Study group. N Engl J Med, 1997, 336: 691-695.
较大剂量(20 mg/kg)熊胆酸,可使原发性硬化性胆管炎的生化参数改善(专题研究报告)。

## 推荐阅读

Afdahl NH(ed). Gallbladder and Biliary Tract Disease. New York: Marcel Dekker, 2000.
有关胆囊和胆道基本生理、病理及临床病变的专著。
Byrnes V, Afdahl NH. Cholangiocarcinoma of the hepatic hilum (Klatakin tumor). Current Treatment Options in Gastroenterology, 2002, 6: 87-94.
全面复习胆管癌的治疗选项。
Hawn MT. Gallbladder and biliary tract disease in the intensive care unit. Semin Gastrointest Dis, 2003, 14: 28-33.
重症监护病房中所见胆囊和胆道病患者。

(王贤才 译;王小磊,范铭 校)

# 卷 XIV

# 血 液 病

# 第 159 章
# 造血和造血生长因子

Peter J. Quesenberry

## 引言

造血细胞(hematopoietic cells)和淋巴细胞的生成过程复杂,但又是在严密调控下进行的。这个系统对功能性需要的回应极为精密。红细胞的产生,随组织中氧水平而改变;中性粒和单核细胞的产生,则是对外来有害刺激特别是细菌感染的回应;血小板水平与失血、组织损伤及血小板缺乏等有关。

淋巴造血细胞(lymphohematopoietic cells)是数量极少的骨髓细胞产生的,称为**干细胞**(stem cells),能进行增生、分化和自行复原。干细胞回应诱导刺激,分化为祖细胞(progenitor cells)后(表 159-1),增生、分化和自体更新(self-renewal)的能力不断受到限制,功能性特征则在增加,这可由它们的特异谱系表现出来(图 159-1)。有一种细胞周期模型认为干细胞可能是可逆性连续体系中的表型转移(phenotypic shifts),分化就来自这个连续体系中的不同表型(图 159-2)。

无论哪种模型,通过分化都能产生可由常规 Wright-Giemsa 染色识别的细胞,即红细胞,粒细胞,单核细胞,淋巴细胞,巨核细胞等。这些都是连续产生的,所需分化细胞更新量之大,可由它们在血中生存时间看出:人类红细胞是 120 天,血小板 10 天,粒细胞只有 9 小时。淋巴细胞(T 细胞和 B 细胞)寿命差异极大,从数小时到数年不等。不同类型血细胞主要是在骨髓中产生的,但脾、淋巴结和辅助性淋巴组织也能成为淋巴细胞产地;在应激情况下,粒系细胞也能在这些部位产生。骨髓中最终生成的细胞,在各种刺激下,释出进入血流,在血液中循环。但除红细胞和血小板外,这些细胞都移入组织,在组织中的生存时间不一,粒细胞可活数日,单核、巨噬和淋巴细胞的寿命从数周到数年不等。

## 淋巴细胞和血细胞的生成

能被经典性识别的骨髓分化系列,是精密调控的生产体系的末期表现。祖细胞(可能还有干细胞)(连续模型)长成各种原始细胞:原粒细胞(myeloblast),

**表 159-1**

干细胞和祖细胞(分级模型)

| 特征 | 干细胞 | 祖细胞 |
|---|---|---|
| 增生潜能 | 极大 | 较受限 |
| 更新 | 以集群为基础 | 可能无 |
| 分化能力 | 所有淋巴造血细胞系列 | 受限 |
| 分化特征 | 小——谱系阴性 | 逐渐增加 |
| 功能特征 | 快速定向运动及蛋白足表达;寻靶 | 不明显 |
| 周期状态 | 蛰伏(不活动) | 有周期 |
| 回应细胞因子 | 表型表达需大量细胞因子 | 有限 |
| 细胞来源 | 不详 | 干细胞 |
| 若丹明及 Hoechst 染料染色(p170 泵活力部分测定) | 活性 p170 泵——染色模糊 | p170 泵活性较低——若丹明"亮点" |
| 活体移植的长期造血功能 | 明确界定的细胞 | 有限至无 |
| 贴附骨髓基质 | 是 | 否或有限 |

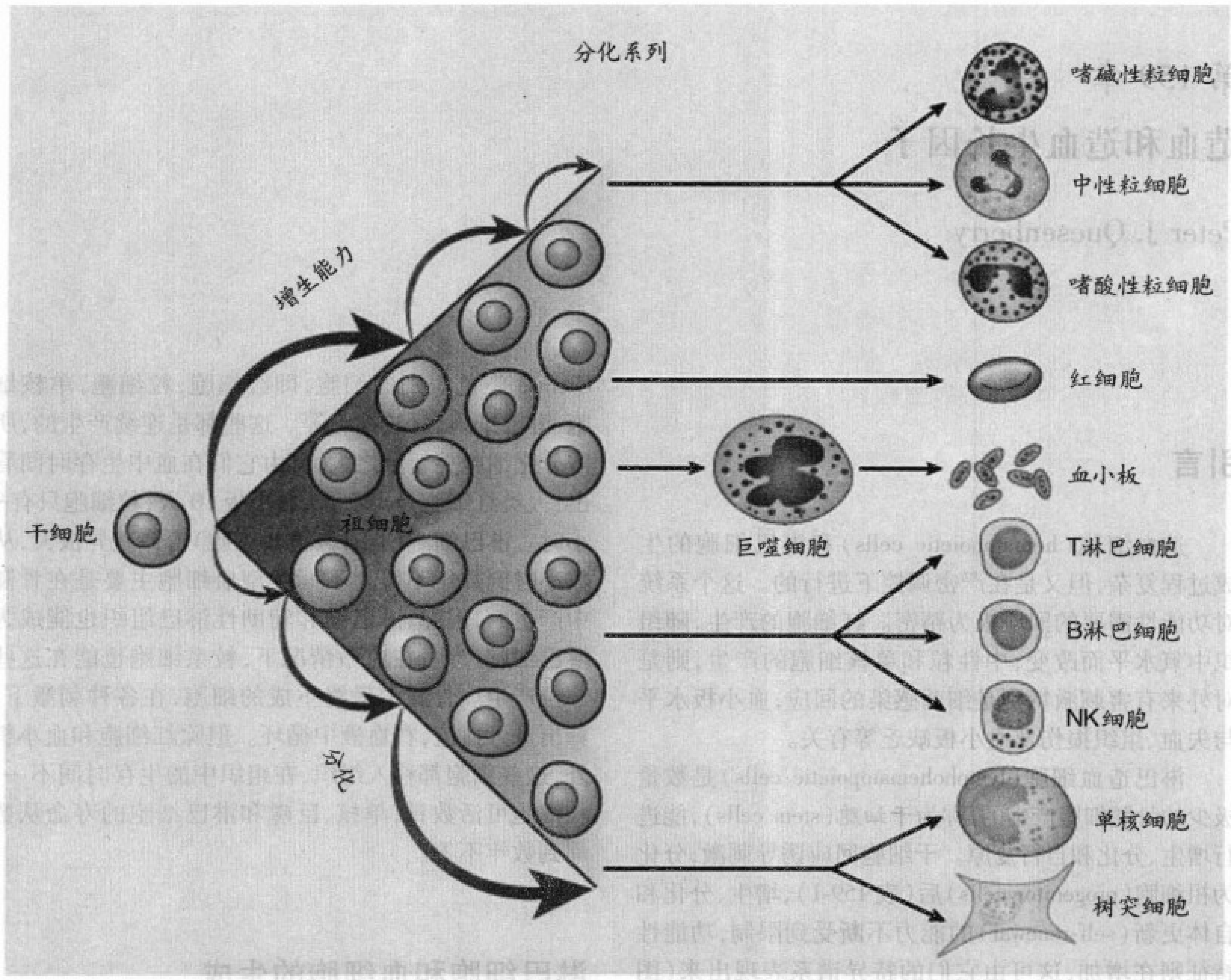



**图 159-1** 淋巴造血细胞等级模型。NK = 自然杀伤细胞；RBC = 红细胞。

原红细胞(proerythroblast)，原淋巴细胞(lymphoblast)，原巨核细胞(megakaryoblast)；它们再长成分化特征不断增加而增生能力则在丧失的细胞系。原粒细胞发育为早幼粒细胞(promyelocytes)，后者再分化为中幼粒细胞(myelocytes)，至此中性、嗜酸性和嗜碱性粒细胞系即已分明。红细胞和血小板系发育为无核的功能细胞，而B、T和NK淋巴细胞系则产生各种效应细胞群。这是一个不可逆的进入产出体系(in-out production system)，最终在血流(血小板和红细胞)或组织中(其他所有生育终期细胞)死亡。

## 干细胞的个体发生

早期多能干细胞出现在卵黄囊和间充组织中。这些干细胞以后主要去肝(其次是肾)，最后骨髓被确定为造血活跃的主要部位。干细胞个体发育中获

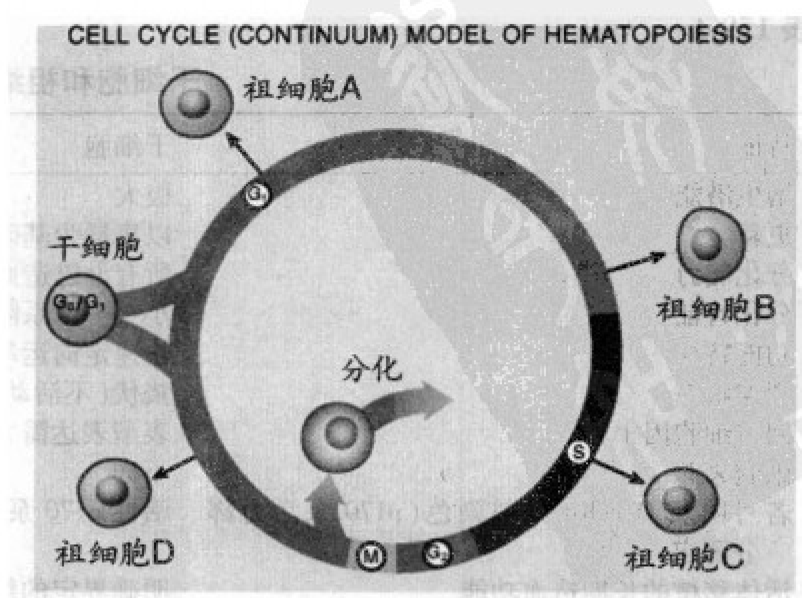



**图 159-2** 以细胞周期为基础的干细胞调节模型。

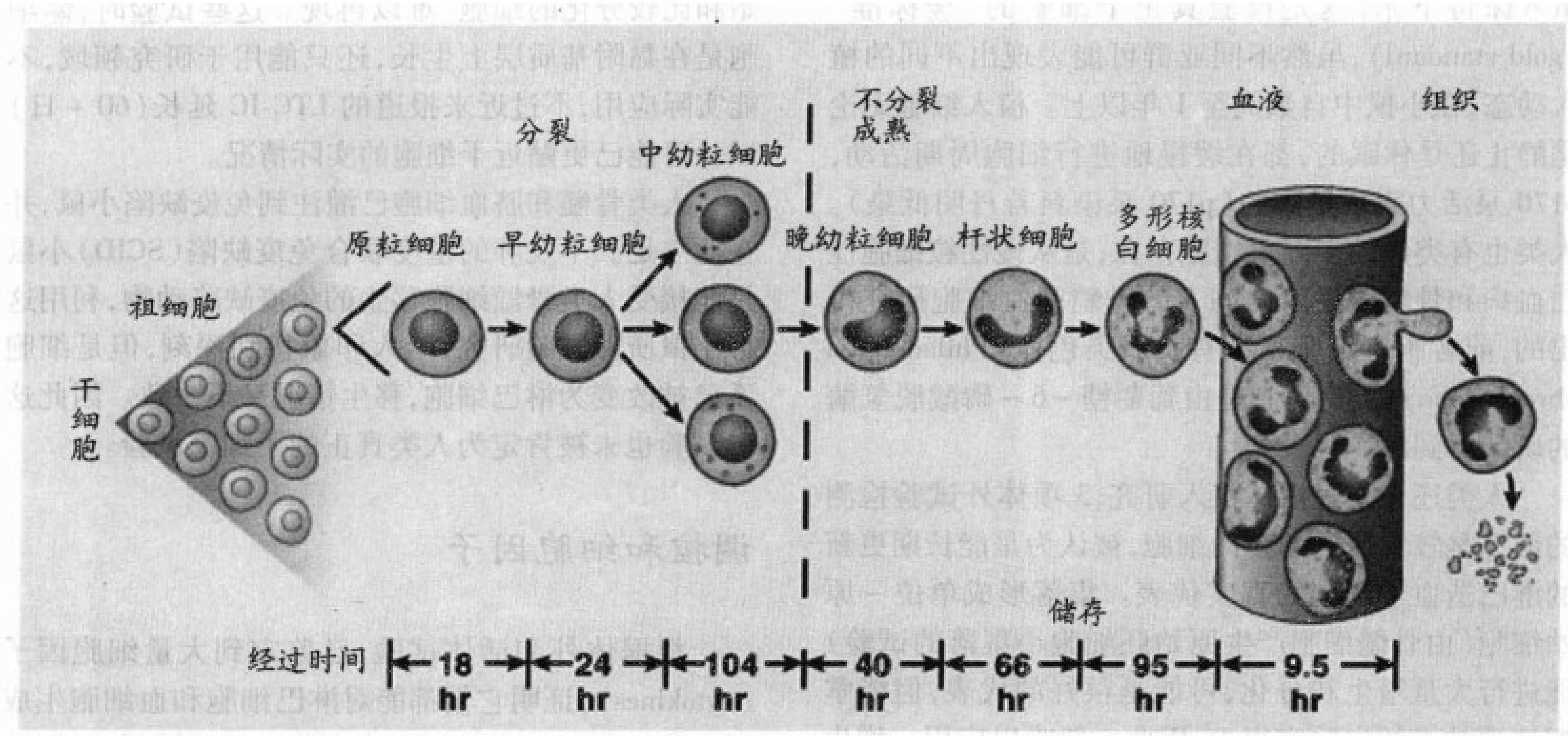



图 159-3 中性粒细胞生成系统。PMN = 多形核白细胞。

取的时间愈早,保有的增生潜能愈大,这从胎儿肝脏和脐血细胞在临床移植中显示的增生和生长能力即可看到。

鼠和人类造血细胞的表面蛋白及物理、代谢和细胞周期特征都已阐明,并已用于干细胞的物理提纯(图 159-4)。早期干细胞表达的 2000 以上非冗余基因,涉及能量代谢,信号途径,细胞周期调节,染色质,翻译器,DNA 代谢,转录因子,表面蛋白,细胞骨架,线粒体装置,膜运输等。早期干细胞并未表达很多分化细胞功能,而是表达有关运动和膜变形功能,可能是寻靶(归巢)功能(homing function)的一部分。近来研究证明细胞周期过程和细胞表面标志如 CD34 的可逆性波动等功能,都是高度可塑性的。最原始的骨髓干细胞经历的周期要么很慢,要么是间歇性进入细胞周期,表型是随细胞周期而可逆改变的。传统观念认为原始干细胞产生定型祖细胞(commited progenitor)(分级模型)(图 159-1,图 159-2),但近来的资料提示可能是一个连续体系,即干细胞转化为祖细胞,以后又转化为干细胞(图 159-2);如果是这样,祖细胞可能就不是单独一类细胞了。有些细胞可能分裂为两个干细胞,有些可能分裂为两个分化中细胞,但最常见的结局也许是干细胞不对称分裂为另一干细胞和一个分化中细胞。细胞的编程性死亡(apoptosis)可能也会对此体系产生影响。

## 淋巴造血干细胞(经典体系)

所有淋巴细胞和粒细胞系来自共同干细胞的观念,是由小鼠研究得到的,向小鼠灌注由单一细胞遗传学或反转录病毒标记的干细胞,就能产生所有细胞系,并在以后时间里保持下去。干细胞要能通过活体

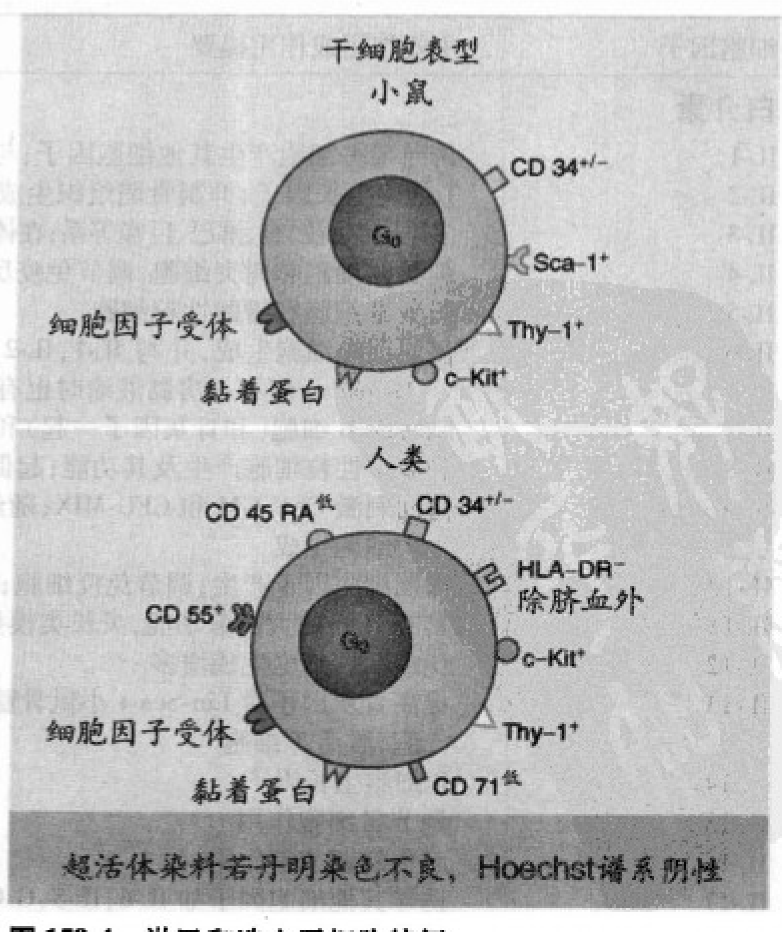



图 159-4 淋巴和造血干细胞特征。

植入保持下来，这是检验真正干细胞的"金标准"(gold standard)，虽然不同亚群可能表现出不同的植入动态，在小鼠中自数周至1年以上。植入细胞无论是静止还是休眠的，都在缓慢地进行细胞周期活动，p170泵活力表现是高的(p170泵染料若丹明低染)。人类也有类似的多向干细胞存在，是从慢性粒细胞性白血病和骨髓增生障碍病人的骨髓和血细胞研究得出的，前者所有细胞系都有费城染色体(Philadelphia chromosome)标志，后者是由葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的研究得到的。

人类还未作过活体植入研究，3项体外试验检测的似乎是较为原始的多向细胞，被认为是能长期更新的淋巴造血干细胞的真实代表。集落形成单位-原始细胞(由骨髓细胞产生原始胚细胞小集落的试验)能进行大量增生和分化，可能是很好的代表，但能掌握这项技术的实验室很少，因此一般难以应用。增生潜能很大的集落形成细胞，可能也是很好的代表，而且可能是能被广泛运用的，它是在有生长因子联合作用的情况下，由骨髓细胞增生，在体外产生大集落(>0.5 mm)。以基质为基础的试验，长期培养-原始细胞(LTC-IC)和鹅卵石形成试验(cobblestone-forming assays)也值得关注，但它们监测的似兼含原始和比较分化的细胞，难以再现。这些试验时，髓细胞是在黏附基质层上生长，还只能用于研究领域，不能实际应用，不过近来报道的LTC-IC延长(60+日)试验可能已更贴近干细胞的实际情况。

人类骨髓和脐血细胞已灌注到免疫缺陷小鼠，并在此立足。不发胖的重度联合免疫缺陷(SCID)小鼠是能接受人类骨髓细胞移生的免疫缺陷动物，利用这种小鼠所做试验研究，给人印象特别深刻，但是细胞系已被改变为淋巴细胞，移生情况又不一致。因此这种试验也未被肯定为人类真正的干细胞试验。

## 调控和细胞因子

根据体外和活体试验，已鉴定到大量细胞因子(cytokines)，证明它们都能对淋巴细胞和血细胞生成过程产生影响。大量循环中和膜基细胞因子，连同整联蛋白(integrin)调制和抗原向B、T细胞的呈递，对淋巴细胞和血细胞生成都有调节作用。现已发现70种以上细胞因子，对淋巴细胞和血细胞生成的各方面，起维持、刺激或抑制作用(表159-2)。

细胞因子对不同类型细胞(包括特定分化系内和系外的)，有着种类繁多的作用，但很多细胞因子都

**表 159-2**

**作用于淋巴和造血干细胞的细胞因子**

| 细胞因子 | 主要作用或作用提要 |
|---|---|
| **白介素** | |
| IL-1 | 诱导很多细胞产生其他细胞因子；与其他细胞因子一起，共同刺激早期干细胞；调节免疫反应 |
| IL-2 | T细胞生长因子；抑制骨髓组织生成和红细胞生成 |
| IL-3 | 多系刺激：粒、红、淋巴、巨噬等系；在体内可使血中单核细胞和粒细胞(包括嗜酸性粒细胞和血小板)增多 |
| IL-4 | 刺激B细胞和树突细胞，调节免疫反应；协同刺激CFU-GM和CFU-E |
| IL-5 | 刺激B细胞和嗜酸性粒细胞 |
| IL-6 | 促使巨噬细胞生成，并与IL-1，IL-2，IL-3，IL-4，GM-CSF，CSF-1等有协同作用；促使浆细胞增生，在Castleman病和心房黏液瘤时也有作用 |
| IL-7 | 刺激前B细胞(和青灰因子一起)和早期干细胞 |
| IL-8 | 刺激中性粒细胞产生及其功能；起促炎因子作用 |
| IL-9 | 协同刺激CFU-GM和CFU-MIX；随红细胞生成素刺激BFU-E；促成T细胞生成，并联合IL-3，促使肥大细胞生成 |
| IL-10 | 抑制细胞因子产生；调节免疫细胞；刺激肥大细胞 |
| IL-11 | 具有IL-6的大部分功能；灵长类模型可使血中中性粒细胞和血小板增加 |
| IL-12 | 免疫活性细胞生成增多 |
| IL-13 | 提高青灰因子对Lin-Sca+小鼠骨髓干细胞增生的诱导作用；抑制单核细胞产生细胞因子；刺激B细胞，激活T细胞 |
| IL-14 | B细胞生长因子 |
| IL-15 | 调节T细胞作用 |
| IL-16 | 起免疫调节剂作用 |
| IL-17 | 诱导其他细胞因子如IL-6，IL-8，G-CSF的生成；提高黏附分子表达 |
| IL-18 | 诱导GM-CSF和干扰素-γ生成；抑制IL-10生成 |

表 159-2

作用于淋巴和造血干细胞的细胞因子(续)

| 细胞因子 | 主要作用或作用提要 |
|---|---|
| **集落刺激因子,红细胞生成素,早期作用因子** | |
| CSF-1 | 增加单核细胞生成及其功能 |
| G-CSF | 刺激粒细胞生成及其功能;协同很多细胞因子刺激祖细胞;激发前 B 细胞;在体内促使粒细胞生成 |
| GM-CSF | 刺激 GM-CFC,促使单核、粒、嗜酸、嗜碱等细胞生成;协同 IL-4 促使树突细胞生成;协同刺激多型祖细胞,包括早期多能干细胞 |
| 红细胞生成素 | 体外和体内促使红细胞生成;协同刺激 BFU-E 及 CFU-MEG;刺激 CFU-E |
| FLT-3 配基 | 协同刺激多能干细胞,特别是协同血小板生成因子和青灰因子;促使肥大细胞生成 |
| 青灰因子 | 与 FLT-3 相似;促使肥大细胞生成 |
| 血小板生成因子,c-mpl 配基 | 巨核细胞增生和分化的主要调节剂;联合青灰因子和 IL-11 共同刺激多能干细胞;促使红细胞生成,与红细胞生成素有协同作用 |
| **细胞因子抑制因子及其他** | |
| MIP-1α | 抑制早期多能集落形成,但对定型前体细胞为刺激作用 |
| TGF-β | 抑制早期多能祖细胞,但对较后祖细胞为刺激作用 |
| MCAF,血小板因子-4,H-铁蛋白 | 与 TGB-β 相似 |
| TNF-α | 与 TGF-β 相似,但对 BFU-E 及 CFU-E 作用更为明显 |
| 活化素 | 增强 IL-3 和红细胞生成素对 BFU-E 及 CFU-E 的刺激作用;抑制 IL-3 对 CFU-GM 的刺激作用 |
| 抑制素 | 抑制 CFU-MIX,CFU-GM,BFU-E |
| 干扰素-α,-β,-γ | 协同抑制 CFU-MIX,GFU-GM,BFU-E;抑制细胞因子产生;免疫调节剂 |
| 前列腺素 $E_2$ | 抑制 CFU-M,但对 CFU-GM 及 CFU-G 作用较小或无;通过 $CD8^+$ 淋巴细胞间接提高 BFU-E 作用 |
| 谷-谷-天-天-赖(五肽) | 抑制 CFU-S 增生及 CFU-GM |
| *N*-乙酰-丝-天-赖-脯(四肽) | 抑制 CFU-S 及其他祖细胞进入周期 |
| 白血病抑制因子 | 抑制 GM-CSF 和 G-CSF 分别对 CFU-GM 和 CFU-G 的刺激作用 |
| 胰岛素样生长因子Ⅱ | 刺激红系和粒系祖细胞 |
| 肝细胞生长因子(分散因子) | 协同作用于祖细胞 |
| 碱性成纤维细胞生长因子 | 协同其他细胞因子作用于早期多能及巨核祖细胞 |
| 血小板衍生生长因子 | 刺激红系和粒系祖细胞 |

BFU-E = 母细胞形成单位 - 红系;CFU-E = 集落形成单位 - 红系;CFU-G = 集落形成单位 - 粒细胞;CFU-GM = 集落形成单位 - 粒细胞 - 巨噬细胞;CFU-S = 集落形成单位 - 脾;G-CSF = 粒细胞集落刺激因子;GM-CFC = 粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子;MIP-1 = 巨噬细胞抑制蛋白 - 1;TGF-β = 转化因子 - β;TNF-α = 肿瘤坏死因子 - α。

有其突出或主要功能,特别是用于活体后进行评估时(表 159-2,表 159-3)。红细胞生成素(erythropoietin)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是作用特异性较高的细胞因子。但大多数细胞因子都有多种功能。如白介素 -6(IL-6),既作用于原始干细胞,也作用于淋巴细胞、粒细胞、巨核细胞和巨噬细胞系;而 IL-3 实际上对所有细胞系都有影响。IL-1 对其他很多细胞因子都有诱导作用,很难确定它的主要和次要作用,特别是在旁分泌(paracrine)和自分泌(autocrine)环节上。

大多数细胞都能产生多种细胞因子,分别由不同刺激物包括其他细胞因子(如 IL-1)的诱导。有人认为"万物生万物"(各有所源)(everything makes everything),也许有点过分,但距离实际也不会很远。关键是对不同刺激作出不同的生成反应,也许是在局部产生的。单核细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞、成纤维细胞和"骨髓基质"细胞(marrow stroma cell)都是淋巴和造血细胞因子的主要来源。只有红细胞生成素例外,因为它主要是缺氧时由肾产生的,虽然肝也能产生此物。诱导白细胞生成的刺激,一般都与遭遇外来或有害物有关,而血小板则是回应出血、贫血及血小板缺乏等情况而产生的。

也许界定特定细胞类别对细胞因子反应性能的最好方法是鉴定其细胞因子受体表达情况。每种细胞因子都有自己的受体,但不同细胞因子也可有共同的类别特异性信号转导物。很多受体在细胞因子结合上二聚化,再激活酪氨酸激酶(tyrosine kinase),从而促进细胞内蛋白的磷酸化,其他受体虽无内在酶活力,但能通过相关非受体型酪氨酸激酶活力(如 JAK2,Fes,Lyn 等诱导蛋白磷酸化)。受体表达数量

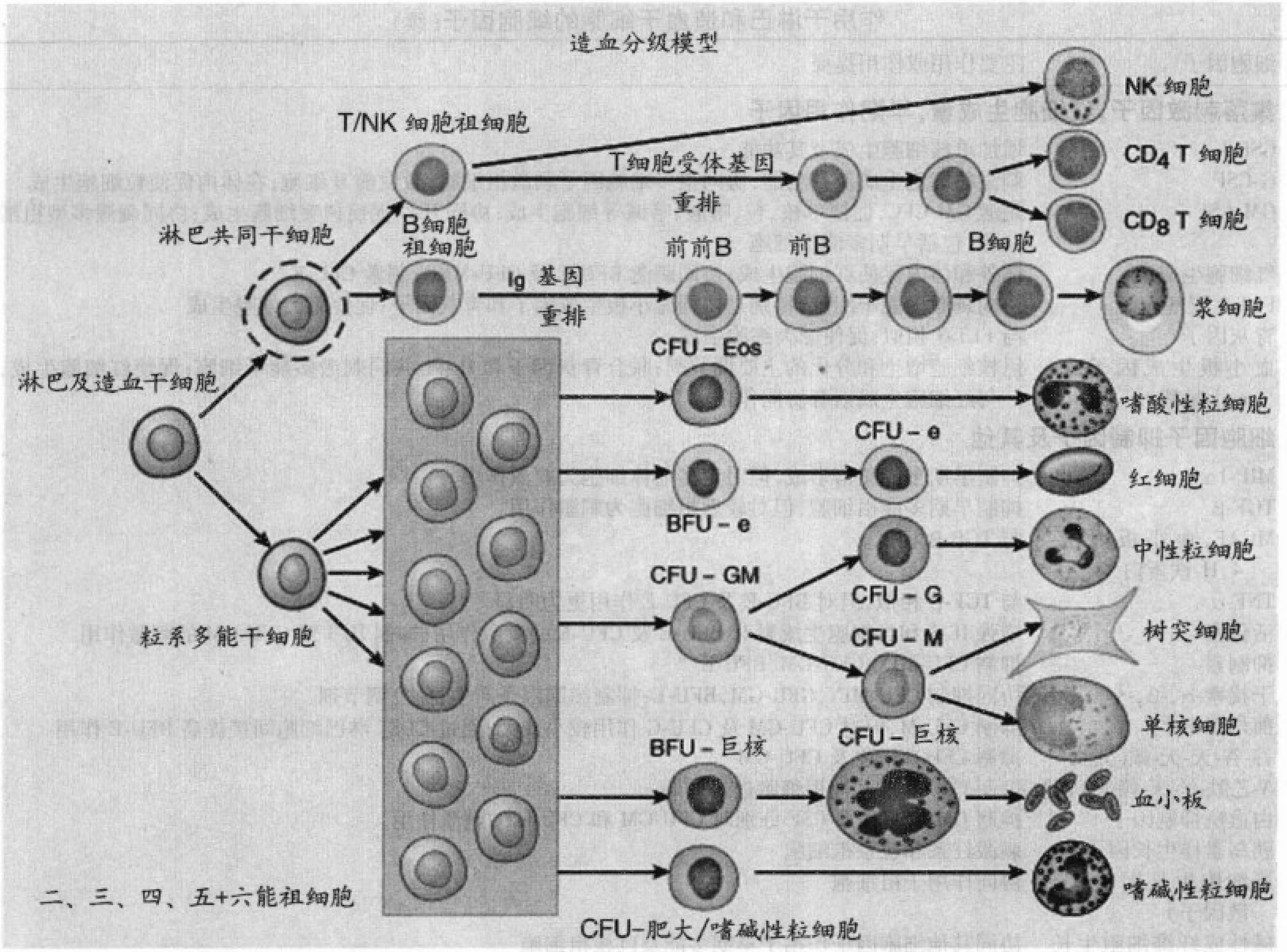



**图 159-5** 干细胞调节的分级模型。

不多，每个细胞不超过几百个。多能再生干细胞(multipotent repopulating stem cell)拥有能接纳多数细胞因子的受体，而更成熟的细胞，受体分布更为有限。

现已鉴定到两大受体族。一是造血受体族，包括IL-2，IL-3，IL-4，IL-5，IL-6，IL-7，IL-9，G-CSF，粒细胞－巨噬细胞 CSF(GM-CSF)和红细胞生成素。这些受体的胞外结合域有 4 个保守半胱氨基酸残基和一个WS-XWS基元(X 是可变非保守氨基酸)。有些还有免疫球蛋白样结构。GM-CSF，IL-3 和 IL-5 受体都有特异性低亲和度 α 链，而高亲和度 β 链则是所有受体共同的。共同 β 链在这些配基的竞争性结合上起作用。二是酪氨酸激酶受体族，包括 FLT3－配基，青灰因子①(*c-kit* 配基)，CSF-1，血小板生成素(thrombopoietin)等。这些受体都有免疫球蛋白样结构，胞外域有 10 个保守性半胱氨酸，酪氨酸激酶活力在胞质域中。未列入以上二族的受体是 IL-1 和 L-8。

这些受体传递的信号，激活转录因子，后者可能引导向特定细胞系的分化。如 GATA-1 和 FOG 推动向红细胞和巨核细胞的分化，而 SCL、AML-1 和 GATA-2 则是调节原始干细胞的分化。决定粒系和淋巴细胞发育的连续途径，似乎是通过参差不齐的信号传

**表 159-3**

**淋巴细胞血细胞生成性细胞因子的特征**

| 淋巴细胞血细胞生成性细胞因子的特征 |
|---|
| 都是糖蛋白 |
| 作用于细胞表面受体 |
| 引起复杂的第二信使和转录及转录后调节 |
| 可能作用于干细胞、祖细胞及同系已分化细胞 |
| 可能作用于多个不同细胞系(如红、粒、淋等) |
| 刺激或抑制增生、凋亡、分化或功能 |
| 常作用于肿瘤中正常靶细胞的对应细胞 |

①steel factor，为癌基因产物 c-kit 的配基，因最初发现与小鼠的青灰色表型相关，故名。

——译者

导,对 PU.1 刻痕,再使之激活;以后 PU.1(和 GATA-1)再发出信号,促使粒系细胞发育、分化。反之,PU.1水平低下则与 Ikarios 表达是一致的,促使淋巴细胞分化。不同转录因子的物理性联合,在介导这些作用中似有重要作用。

黏附分子的作用是结合细胞和胞外基质,也可作为信号分子。青灰因子、IL-3 和 GM-CSF 激活极迟出现抗原(very late antigens)4 和 5(VLA-4 和 VLA-5),它们都是 $CD34^+$ 细胞上表达的黏附分子。VLA-4 和 VLA-5 与纤连蛋白(fibronectin)的结合能力,即因这种激活而提高。其他在造血中有重要作用的黏附蛋白还有基质衍生性生长因子-1(SDF-1)和 CD44。基质即微环境细胞(microenvironmental cells)是造血的主要调节物,为干(祖)细胞定位,并与分泌及膜基细胞因子一起传递信号。归巢研究证明:长期处于增生状态的淋巴和造血性干细胞向紧靠成骨表面处移动;还有人认为骨细胞是干细胞的主要调节物。

这些调节影响以不同方式作用于造血系列。红细胞生成素对红细胞祖细胞及前体细胞的一项重要作用就是防止凋亡,维持这些细胞的存活力。细胞周期通过和诱导增生,是很多早期作用的细胞因子(如青灰因子)的主要影响,各细胞系都表现为细胞因子调节下的分化。红细胞生成素诱导红细胞血红蛋白化(hemoglobinization),G-CSF 使粒细胞获得粒系酶;血小板生成素则诱导血小板特异蛋白的表达。因此分化是普遍性特征,至于它是细胞因子由多能细胞特异介导的,还是存活的细胞只是按遗传概率分化为特定细胞系,则仍有争议。调节因素也会影响很多终末细胞的功能,包括粒细胞、单核细胞、T 细胞、B 细胞、NK 细胞和树突细胞等。这些资料与造血的分级及连续模型都是符合的。

## 干细胞功能和分级的可塑性

近来的研究证明:骨髓衍生的造血干细胞功能,比过去了解的大得多。骨髓细胞能产生心肌细胞、角化细胞(keratinocytes)、肺细胞(pneumocytes)、肝细胞、神经细胞、横纹肌细胞和各种间充质细胞如软骨、脂肪、骨细胞等。有几项鼠类研究已对心肌缺血和肝衰竭模型中,心脏和肝脏细胞得到补偿一事,作出有定量意义的证明。更重要的是,经此补偿,心、肝功能也有改善。一项引起广泛关注的研究,以有限稀释技术(limiting dilution techniques)证明:单一提纯骨髓造血细胞不但能产生造血细胞,还能生成多种非造血细胞,这些细胞就可能用于不同疾病状态时的细胞恢复。而有些研究则提示肌肉、神经及肝细胞也能生成造血细胞。

造血细胞可塑性的另一形式是与细胞周期相关的功能可塑性。连续研究证明:所有干细胞都能连续或间歇地进入细胞周期,而在周期过程中,干细胞表型在持续而可逆地改变。这些资料提示:一种原始干细胞和一个祖细胞可能只是体现表型连续系中的一员,而不是某一等级系列;实际上,造血祖细胞的单独群体可能是不存在的。

## 干(祖)细胞的移动

能被移植和长期再生的干细胞及其祖细胞,很易在细胞因子作用下,进入末梢血液;这些细胞因子如 G-CSF,青灰因子,FLT-3,IL-11,IL-12,IL-3,IL-8,IL-7,MIP-1α,红细胞生成素等。不仅如此,过去接触环磷酰胺(cyclophosphamide)或其他胞毒物质,也能动员干细胞,估计也是通过细胞因子的作用。以环磷酰胺预处理,继以青灰因子及 G-CSF 处理,可能是动员干(祖)细胞的最有效方法。一般说来,以被动员的干(祖)细胞恢复造血,似比未经刺激的骨髓要快,但如骨髓已被体内细胞因子处理,可能也像流动的末梢血细胞一样,迅速灌入补充。现在还不能肯定:这些被动员的干细胞,长期再生功能是否也能等同于骨髓细胞。

## 干(祖)细胞扩充

淋巴造血干细胞在体外的扩充能力,与反复移植、免疫治疗和基因疗法直接相关。从大量研究中已经明确:骨髓细胞在液态培养中接触各种细胞因子,即能导致分化和祖细胞扩充。这些细胞用于移植也同样有效,但长期可移入干细胞能否扩充,尚未为研究肯定,不过研究已证明:骨髓干细胞经细胞因子刺激,可使移入表型波动,波动是可逆的,与细胞周期的时相有关:在后 S 或早 $G_2$ 期,可移入性常会丧失。

## 干细胞归巢及移入

历史上曾经错误地认为骨髓移植受体须以胞毒性物质处理,一般是以放射及胞毒药物,目的是在骨髓中打造供干细胞移入的空间。实际上,未经处理的

宿主,也能移入同样数量的骨髓干细胞,移植后供体与宿主最终细胞比,似乎完全是由供受双方干细胞比决定的(第166章)。归巢入髓似在数小时内即可完成,静脉输注后,移入干细胞很快进入细胞周期(12小时内)。它们转移到骨表面,在此生成造血细胞和骨细胞。血流会很快清除干细胞,一期胸腺移入实际上似不存在,但以后会发生二期胸腺移入。以上观察就是当前实施微量移植疗法的依据,当然在同种异型情况下,还要采取其他步骤,保证移植安全性,防止移植物抗宿主反应。

## 干细胞和细胞因子的治疗性应用

### 诊断

很多疾病看来是干细胞或细胞因子失常引起的。干细胞紊乱或缺乏,一般表现为癌或细胞缺乏状态(表159-4)。

### 治疗

骨髓移植(marrow transplantation)是近30年来治疗上的重大进展之一(第166章)。已成功治愈很多病变,包括骨髓缺乏状态(如再生障碍性贫血),骨髓遗传病(血红蛋白病,酶病),骨质疏松,以及各种骨

**表 159-4**

**干细胞病**

| 疾病 | 机制 |
|---|---|
| 再生障碍性贫血 | 多能干细胞缺乏:多种病因(细胞被杀死或免疫等) |
| 中性粒细胞缺乏——Kostmann周期及其他 | 遗传性缺乏或调节失常 |
| 急性粒细胞性白血病 | 干细胞水平的细胞遗传学异常 |
| 骨髓增生异常综合征 | 骨髓损害发展至肿瘤 |
| 阵发性睡眠性血红蛋白尿 | 糖基磷脂酰肌醇锚式膜蛋白及 *PIG-A* 基因突变 |
| 慢性粒细胞性白血病 | 9:22易位,*abl* 癌基因贴近 *bcr* |
| 骨髓增生障碍:真性红细胞增生,骨髓纤维化,髓样化生,原发性血小板增多 | 多能干细胞瘤 |
| 先天性巨核细胞缺失性血小板减少 | *cmpl* 基因突变 |

**表 159-5**

**红细胞生成素治疗指征**

| 疾病或情况 | 治疗功效 |
|---|---|
| 肾衰竭贫血 | 改善生命质量,减少输血需要,有临床效益 |
| 齐多夫定所致人类免疫缺陷病毒时贫血(红细胞生成素<300/mL) | 美国已获准应用,但临床收益不明显 |
| 化疗诱导的贫血 | 美国获准用于非骨髓恶性损害,可用于适选病例,可能提高生命质量;但在这类情况下的总体效益现仍未详 |
| 炎症性贫血(类风湿性关节炎和炎症性肠病) | 可使血细胞比容增高,但无临床效益,故不宜用 |
| 其他评估中情况:围手术期;自体血液收集;早熟性贫血;骨髓增生异常、淋巴瘤或白血病时贫血;同种移植贫血;单纯红细胞生成障碍性贫血;镰状细胞贫血或地中海贫血时,血红蛋白F诱导;静脉放血辅助疗法 | 适选病例可以考虑,但功效仍未肯定(围手术期限制性应用已获美国食品药品管理局批准) |

髓或淋巴恶性损害等。最初是用来恢复缺乏细胞(或所缺细胞产物)的生成;或为清除癌细胞群体所做大剂量放疗或化疗,本来会发生致死性损害时的恢复细胞群体的治疗;骨髓移植还能克服第一道障壁(杀死骨髓干细胞)以提高剂量。近顷研究证明移植物抗肿瘤效应是同种移植治疗的主要因素,从而证明移植可能在一定程度上是通过介导针对癌功能的细胞免疫攻击而发挥作用的。移植物抗肿瘤效应在自体干细胞移植中可能也起作用。骨髓细胞是用于移植的干细胞最初来源,但在自体移植中,外周干细胞分离提取已用作骨髓的补充,并将在同种移植中很快取代骨髓移植。胎肝可以提供肝细胞,特别是用于儿科的非亲缘移植。从这些途径得到的干细胞,也是各种基因疗法时可供运用的诱人载体。

## 细胞因子与治疗

最先用于细胞因子缺乏状态的细胞因子,是红细胞生成素用于治疗肾衰竭时的贫血。肾衰竭病人经此治疗,可使贫血获得矫治或部分矫治,也给病人带来更好的康复感受。红细胞生成素也被用于其他情

况,但功效不像这样明显(表159-5)。

遗憾的是:其他细胞因子缺乏状态很难得到证实,而细胞因子用于其他疾病的治疗,虽然已得到美国食品药品管理局(FDA)的批准,但疗效充其量也只是可疑。主要强调的是以G-CSF和GM-CSF加速胞毒性药物治疗后骨髓的恢复。初期试验证明应用G-CSF能加速粒细胞恢复,减少发热感染性并发症。遗憾的是应用G-CSF或GM-CSF,并未使癌症控制或结局更好,因此从成本效益来说未必合适。因此尽管已经得到FDA的批准,但G-CSF和GM-CSF目前还只宜看作试验疗法。无论G-CSF还是GM-CSF,在其他情况下如活动性感染时的疗效,也未证实,也许是由于中性粒细胞缺乏和感染病人内源性G-CSF水平已经很高。

G-CSF(可能连同青灰因子)协助对干细胞的调遣,对某些严重慢性中性粒细胞缺乏情况如Kostmann中性粒细胞缺乏及周期性中性粒细胞缺乏(第163章)似皆有效。但Kostmann中性粒细胞缺乏病人向白血病的发展则是令人关切的。骨髓细胞的癌对应物对细胞因子一般仍保留正常细胞的反应性能,

**表159-6**

G-CSF和GM-CSF的临床应用

| 情况 | 疗效肯定 | |
|---|---|---|
| | G-CSF | GM-CSF |
| 慢性中性粒细胞缺乏(周期性,特发性,Kostmann) | 是 | 否 |
| 癌症化疗诱发的中性粒细胞缺乏 | 未定 | 未定 |
| 干细胞动员 | 是 | 是 |
| 活动性感染 | 否 | 否 |
| 其他炎症性病变 | 否 | 否 |
| 药物性(非化疗性)中性粒细胞缺乏 | 否 | 否 |

而许多瘤细胞则对细胞因子作出增生性反应。肿瘤发展的风险是存在的,但也是利用细胞因子控制肿瘤生长的一个机遇,这与杀死周期中细胞的治疗可能也有协同作用。GM-CSF与阿糖胞苷(cytosine arabinoside)联合应用,治疗骨髓增生不良(第182章)有效。G-CSF和GM-CSF对来自造血和非造血系统多型细胞都有刺激作用,因此可能发生多种副作用也不足怪,如骨痛、发热、发冷、胸膜及肺渗出或浸润、血管炎、脾大、蛋白尿、皮疹(包括中性粒细胞增多性皮炎〈Sweet综合征〉)等。血小板生成素和IL-11能刺激血小板生成,但其临床应用尚未证实。

## 推荐阅读

Ho AD, Punzel M. Hematopoietic stem cells: Can old cells learn new tricks? J Leukoc Biol, 2003, 73: 547-555.
复习干细胞治疗的临床现状。
Quesenberry PJ, Colvin G, Lambert JF. The Chiaroscuro stem cell: unified stem cell theory. Blood, 2002, 100: 4266-4271.
骨髓细胞能改变表面受体表达,以对不同细胞周期时受到的外部刺激作出回应。

(王贤才 译;朱美珍,范鎬 校)

# 第 160 章

# 贫血总论

Kenneth S. Zuckerman

## 定义

贫血(anemia)是指循环中红细胞数量的减少。它是原发性骨髓病变(导致红细胞生成障碍)、原发性红细胞异常(导致破坏增多)、免疫病、营养缺乏和很多系统性疾病(引起继发性贫血)的共同症候。任何影响红细胞生成或使其破坏加速或造成红细胞流失的情况,如果骨髓不能代偿红细胞的丧失速度,就会发生贫血。住院病人中,至少约 20% ~40% 能检出一定程度的贫血。

电子自动血细胞计数器提供的大量信息,可以确定贫血的轻重、病理生理和病因(表 160-1)。每分升(deciliter)中血红蛋白(Hgb)克数是 100 mL 血液中所含血红蛋白的总量。细胞容积(Hct)则指血液总容积中由红细胞(RBC)构成的百分数。细胞平均容积(MCV)是以自动化细胞计数器直接测定,也能按下式计算出:MCV($\mu^3$ 或 fL) = Hct(%) ×10/RBC计数($\times 10^6/\mu L$ 全血)。由细胞自动计数器计算的红细胞平均血红蛋白(MCH)是:MCH(pg) = Hgb(g/dL) ×10/RBC($\times 10^6/\mu L$)。由细胞自动计数器计算的红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)是:MCHC = Hgb(g/dL) ×100/Hct(%)。MCH 和 MCHC 对任何病变的敏感度都较差,故意义不大,但 MCV 在贫血分类和确定贫血病因上,则极为实用。RBC 分布广度(RDW/CV)是指标差为 1 时 RBC 大小分布曲线与平均大小偏离度除以 MCV 所得的比值。由于它是以 MCV 为分母的比值,因此在小细胞增多时,细胞大小的改变常易扩大,而对轻度或早期大细胞增多又较不敏感。还有一个应用较少的数据:RDW/SD,是 RBC 大小分布曲线的广度,涵盖红细胞测定群体的 80%。后面这种测定,即使对大/小细胞性 RBC 小群体,也是极为敏感的。除了这些常规测定项目外,每微升血中网织红细胞绝对数的自动化计数或亚甲蓝染色的新制血片中染色阳性红细胞(网状细胞)的百分数,可以测得新(一般是 1 ~2 日)释放入血的红细胞数。这些新形成的红细胞仍残留核糖体 RNA,很易由新鲜亚甲蓝活体染色的血片上辨认。由于核糖体 RNA 在红细胞进入循环的最初 1 ~2 天就会丧失,而红细胞在血中的存活时间平均约 120 天,因此网织红细胞数约占循环中所有红细胞的 1% ~2%;正常非贫血成人每微升血中所含网织细胞数是 40 000 ~ 100 000。血细胞自动计数器还能提供白细胞(WBC)总数、分类和血小板计数等信息。所有这些对贫血机制的评估都很有用。

**表 160-1**

**红细胞测定正常值**

| 测定 | 单位 | 正常范围(近似值)* |
|---|---|---|
| 血红蛋白 | g/dL | 男:13.5 ~ 17.5<br>女:12.0 ~ 16.0 |
| 血细胞比容 | % | 男:40 ~ 52<br>女:36 ~ 48 |
| 红细胞(RBC)计数 | $\times 10^6/\mu L$ 血液 | 男:4.5 ~ 6.0<br>女:4.0 ~ 5.4 |
| 红细胞平均体积(MCV) | fL | 81 ~ 99 |
| 红细胞平均血红蛋白(MCH) | pg | 30 ~ 34 |
| 红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC) | g/dL | 30 ~ 36 |
| 红细胞大小分布广度 | | |
| RDW-CV | % | 12 ~ 14 |
| RDW - SD | fL | 37 ~ 47 |
| 网织红细胞计数 | 数量/μL 血液 | 40 000 ~ 100 000 |
| 网织红细胞百分比 | % RBC | 0.5 ~ 1.5 |

* 这些数据的实际正常范围有轻度改变,决定于检测仪器的应用地点和类型、海拔高度和病人年龄等因素。

## 病因和发病机制

### 正常红细胞生成

循环中红细胞正常情况下平均寿命约120日。它是一种无核也不进行分裂的细胞,所含蛋白90%以上都是携氧分子血红蛋白。红细胞的唯一任务就是向人体组织发送氧。贫血的主要后果就是组织缺氧。红细胞生成(erythropoiesis)是由反馈环推动的。肾脏球旁器(juxtaglomerular apparatus)区氧感知细胞能对局部组织缺氧作出反应,增加红细胞生成素(erythropoietin,EPO)的产生,这是调节红细胞生成的主要激素。但EPO对早期造血前体细胞包括能被识别的最早期红系祖细胞即**红系爆式集落形成单位**(burst forming units-erythroid,BFU-E)的产生和维持,作用甚微或无。但是骨髓中BFU-E成熟为晚期红系祖细胞即**红系集落形成单位**(colony forming units-erythroid,CFU-E)及原红细胞(proerythroblasts),EPO即不可少。EPO的主要作用机制是防止红系前体细胞凋亡(apoptosis),即**细胞编程死亡**(programmed cell death),而能增生、成熟。红系前体细胞发育到原红细胞阶段后,进一步成熟为(中)幼红细胞(normoblasts)、网织红细胞及成熟红细胞,就不再需有EPO存在。正常情况下,由于EPO反馈环能协调新的红细胞生成与红细胞天然衰老和丧失的进度,因而红细胞质量可以大致保持稳定。循环中EPO完全缺失的情况虽然从未或几未有过,但因EPO水平严重减低而使红细胞生成几近停顿的情况则诚有之。

肾脏感知缺氧,就会增加EPO的产生,而使骨髓中红细胞生成增多。如果局部组织缺氧是由于循环中红细胞数和血红蛋白量减低,致使全身输氧能力减低,肾脏增加EPO产生就能刺激骨髓,产生更多红细胞,补偿当前的红细胞缺乏。针对急性贫血而发生的循环中EPO水平增高,不出2~4日,骨髓内即有原红细胞和幼红细胞出现,不出3~7日,末梢血中即有新网织红细胞出现。待循环中红细胞数和组织氧合状态重新恢复正常,EPO生成随之减少,红细胞生成速度减低,恢复到可使血中红细胞保持正常稳定数量的正常基础水平。如果缺氧是由于外界氧浓度减低,从肺向红细胞中血红蛋白分子输氧障碍;静脉-动脉分流;血红蛋白突变致使对氧的亲和性增高而向组织释放氧的能力减低;以及肾内传感器不能把肾内局部病变与广泛性低氧血症区分开来等情况时,EPO增加将使造血增多,出现继发性红细胞增多(secondary polycythemia)。

### 贫血发生机制

贫血的基本机制有以下两类:即红细胞破坏或丧失增多以及主要由于骨髓不能产生足够数量红细胞以补偿红细胞的丧失。这样的分类虽便于理解贫血的病理生理,正确选择诊断性检查项目,但是很多病变可同时存在不止一种发生机制。

### 骨髓内红细胞生成障碍所致贫血

如果红细胞群减少是由于骨髓内红系前体细胞和成熟红细胞生成障碍,循环中网织细胞数和骨髓中

**表160-2**
**骨髓内红细胞生成障碍所致贫血的病理生理分类**

| |
|---|
| **红细胞生成素(EPO)缺乏**(正常细胞性贫血) |
| 肾功能减退(两侧肾切除后加剧) |
| 抗EPO抗体所致单纯红细胞再生障碍(极罕见) |
| 慢性病性贫血(EPO水平不适当低下是部分诱发因素) |
| **造血或红系祖细胞数量缺乏**(正常细胞性贫血) |
| 特发性骨髓再生障碍或再生不良 |
| 继发性骨髓再生障碍或再生不良(药物,毒素,感染,放射,营养不良) |
| 骨髓纤维变性(原发或继发性) |
| 瘤细胞取代骨髓(骨髓痨) |
| 骨髓发育不良(少数骨髓发育不良病人) |
| 阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)(约10%~15% PNH病人) |
| 单纯红细胞再生障碍(抗红系前体细胞抗体,微小病毒B19感染) |
| **红系前体细胞分裂及DNA合成障碍**(大细胞性贫血) |
| 钴胺(维生素$B_{12}$)缺乏 |
| 叶酸缺乏 |
| 骨髓发育不良 |
| 癌症化疗药及某些免疫抑制和抗微生物药 |
| **分化中红系细胞血红素合成障碍**(小细胞低色素性贫血) |
| 铁缺乏 |
| 慢性病或炎症性贫血 |
| 铁粒幼红细胞性贫血(特别是遗传型) |
| **分化中红系细胞珠蛋白合成障碍**(小细胞低色素性贫血) |
| 地中海贫血 |

幼红细胞数将低于当前贫血程度应有的水平。很多情况都能引起造血障碍(表160-2)。

### 红细胞生成素缺乏

EPO生成不足,使得本来正常的骨髓不能产生所需数量的红细胞,但其他细胞如中性粒细胞和血小板的产量仍为正常。EPO生成障碍的原型就是肾衰竭(两侧肾切除后EPO缺乏尤为严重),此时生成的EPO水平很低,一般不到正常的10%(第117章)。肾切除后的少量EPO是肝衍生的,只能产生所需红细胞数量的小部分。慢性肾衰竭特别是两肾切除后病人,贫血严重,如未给予外源性EPO治疗及红细胞输入,血红蛋白<5 g/dL。罕见的抗EPO自体抗体病人,循环中EPO水平极低以致不能检出,患者贫血严重,骨髓中为单纯红细胞再生障碍。慢性感染及炎症性病变和癌症时发生的贫血,EPO水平也表现为不适当的低下,与贫血程度不相呼应。这些情况下的EPO生成障碍,至少部分与白介素(IL)-1、IL-6或TNF-α等细胞因子有关。

### 造血干细胞及定向红系祖细胞数量缺乏

骨髓内细胞生成减少所致贫血的另一机制是造血干细胞及定向红系祖细胞缺乏。任何具有以上特征的情况,也会引起贫血。此时即使EPO生成量已按贫血程度相应增高,如果作用对象的骨髓前体细胞数量不足,也会发生贫血。几乎所有这些病人的缺陷都是比较广泛的骨髓异常,使得所有骨髓衍生的各系细胞,特别是红细胞、粒细胞和血小板等的产生都减少。特发性骨髓衰竭即通常所称**再生障碍性贫血**(aplastic anemia),就是这类病变的原型(第174章)。骨髓再生障碍(aplasia)或再生不良(hypoplasia),也可能是毒性物质(如苯类)、癌症化疗药物、其他药物(如氯霉素或金盐)、电离辐射、某些病毒感染(如EB病毒、人类免疫缺陷病毒〈HIV〉、肝炎〈非甲、非乙、非丙〉病毒、登革病毒等)引起的。还有些情况如骨髓纤维变性(第183章)及瘤细胞对骨髓的广泛性取代等,也能造成造血干细胞和祖细胞缺乏,而使这些细胞不能增生及分化为成熟的造血细胞。重度营养不良(包括神经性厌食症〈anorexia nervosa〉)也能造成明显骨髓再生不良。少数骨髓发育不良(第182章)及阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)病人也有明显骨髓发育不良。选择性贫血还可见于单纯红细胞再生障碍时,一般都有免疫性原因,致使红系祖细胞遭受免疫性破坏,尽管循环中EPO水平增高,但骨髓中红系有核前体细胞缺失或几乎不能检出。病毒感染特别是选择性作用于红系定向祖细胞的微小病毒(parvovirus)B19感染时,由于这些病毒对受染红系前体细胞的胞毒作用,也能引起暂时性或长期单纯性红细胞再生障碍。

### 红系祖细胞回应红细胞生成素的能力减低

红细胞在骨髓内生成减少的第三种机制是红系祖细胞不能对循环中EPO的合适浓度作出应有回应。这类缺陷见于多种病变,包括红细胞本身异常,外源性抑制作用,营养缺乏等。但迄今尚未发现有作为贫血病因的EPO受体或红系前体细胞中与EPO有关的信号传导通路的突变或失常。这一大类形形色色的贫血,有很多方法可以用来分类。如有一种方法是从病理生理角度,把它们分为DNA合成和细胞分裂障碍以及血红蛋白合成障碍两种情况。

#### DNA合成障碍类病变:巨幼细胞性贫血

DNA合成障碍及由此所致红系前体细胞分裂障碍,造成大红细胞征(macrocytosis)(MCV增高)和不同程度贫血(第175章)。任何时候只要DNA合成途径上关键底物发生明显缺乏,如钴胺(维生素$B_{12}$)和叶酸缺乏时,就可能发生这样的改变。叶酸缺乏常为膳食中摄入不足所致,但也可能由于肠的弥漫性病变和干扰叶酸代谢的药物,如乙醇,氨苯磺胺及磺胺类药物,甲氧苄啶,抗惊厥剂等,可能还有口服避孕剂。对叶酸需要增加的人,也可能发生叶酸缺乏,如慢性溶血性贫血、妊娠和儿童。此外,高度嗜酒、任何原因所致广泛性营养不良和有某些非寻常性膳食习惯的人,也易发生叶酸缺乏。膳食中叶酸高度缺乏时,约6周内即可发生有临床意义的叶酸缺乏。但钴胺缺乏几乎从来不会由于膳食中叶酸摄入缺乏而发生,最常见的情况是钴胺吸收障碍,如内因子缺乏,胃

黏膜萎缩,回肠末端钴胺吸收失常等。正常人由于钴胺储备尚称丰厚,而每日所需钴胺又很少,因此钴胺缺乏一般至少须经3~5年才会出现。骨髓增生异常病人,发生贫血和其他造血细胞缺乏的机制之一,可能就是DNA合成的中至重度障碍,从而发生巨幼细胞征(megaloblastosis)和大细胞征(macrocytosis)。很多癌瘤化疗药都能短期影响DNA合成,有些引起的干细胞损害对DNA合成能产生长期不利影响,并可由此造成轻至中度贫血,但也可能只是表现为MCV的增加。巨幼细胞性贫血时,DNA合成减少和细胞分裂迟延或减少的同时,一般还伴有 前体细胞的髓内夭亡(主要是编程死亡),释放人血的成熟红细胞(有时包括粒细胞和血小板)数亦随之减少。这种骨髓内细胞含量增多而造血细胞未及成熟,前体细胞即大量夭亡的现象,称为**无效造血**(ineffective hematopoiesis),如只限于红细胞,则称**无效红细胞生成**(ineffective erythropoiesis)。

**血红蛋白合成障碍:血红素合成减少类病变**

无论血红素还是珠蛋白生成减少,达到一定程度,血红蛋白合成亦将发生障碍,引起**小细胞性贫血**(microcytic anemia)(MCV减低,第167章)。这些被统称为**遗传性铁粒幼红细胞性贫血**(hereditary sideroblastic anemia)的罕见病变,大多或似皆为基因编码区或红系启动子突变所致,这些基因是为血红素合成途径上的酶类(特别是ALA合酶和HMB合酶,可能还有铁螯合酶)编码的,其结果就是红系细胞中血红素合成的减少。血红素合成最终步骤需要铁,铁缺乏影响血红素合成,造成贫血。虽然缺铁性贫血一般与小细胞征相关,但轻度缺铁性贫血病人,红细胞形态实际上是正常的。随着时间的推移,铁缺乏病人的MCV常在正常范围内不断减低,小细胞征一般见于20%~30%最严重病例。慢性感染或炎症性病变以及癌症患者,红系前体细胞对内或外源性EPO的反应性能都可减低,此中机制现仍未详,有人认为是抑制性细胞因子和趋化因子(chemokine)所致。慢性病或慢性炎症性贫血的标志之一就是铁向发育中红系细胞的转移障碍,这样即使在骨髓和人体其他部位的铁储备仍很充足,幼红细胞也会发生功能性铁缺乏,从而造成血红素合成障碍及轻至中度正常或小细胞性贫血。但很多发生慢性病或炎症性贫血的情况,可能同时也有铁缺乏存在。

**血红蛋白合成障碍、珠蛋白合成障碍类——地中海贫血**

α-地中海贫血(α-thalassemia)时α-珠蛋白(α-globin)链及β-地中海贫血时β-珠蛋白合成障碍,使珠蛋白链合成失去平衡,血红蛋白α2/β2四聚体数量减少(第168章)。由于每个细胞中血红蛋白四聚体分子数量减少,故地中海贫血为小细胞性贫血。α-地中海贫血时多出的未配对β链和β-地中海贫血时多出的未配对α链常凝聚、沉淀,形成难溶性胞质包涵体,致使发育中幼红细胞膜遭受氧化性损害,造成发育中红系细胞在骨髓内大量死亡,故因红细胞无效生成而继发贫血。幸能存活的幼红细胞,形成的红细胞也带有类似包涵体(Heinz小体),使得这些细胞在脾和肝中过早破坏,引起带有溶血成分的贫血。总体贫血程度与珠蛋白合成的缺陷程度相关,4个α-珠蛋白基因中只有一个缺失的病人,一般只有小细胞征而无贫血;有两个α-珠蛋白基因缺失的病人,有小细胞征和轻度贫血;β-地中海贫血的杂合子,也表现为小细胞征和轻度贫血。

### 无效红细胞生成

红细胞无效生成是指骨髓中红系前体细胞数量增多,而由骨髓释人循环和成熟红细胞数量减少引起的贫血。此时血中网织红细胞数亦失之偏低。发生这种情况,一般都是由于骨髓中原红和幼红细胞成熟缺陷,使其过早在骨髓内夭亡。无效红细胞生成所致贫血的最常见病因是骨髓增生异常、巨幼细胞性贫血和地中海贫血。

## 循环中红细胞破坏、消耗或丧失加速所致贫血

任何红细胞本身缺陷或外部情况致使红细胞在血管内受到损害,过早被脾或肝清除出循环,或因出血流失,都可使EPO生成增多,骨髓内成熟中红系前体细胞数量增多,投放入血的新形成网织红细胞数亦增多。骨髓功能正常的病人,循环中红细胞流失增

多，都会伴有细胞生成增多，这可由网织红细胞数的增多看出。因此网织红细胞计数增加，提示红细胞破坏或流失速度至少已有轻度增加。如果骨髓能跟上红细胞补偿增加的需要，病人就不会发生红细胞总量的减低。只有在骨髓产生红细胞的速度，不能完全补偿红细胞的破坏和丧失时，才会发生贫血。虽然慢性溶血和失血时，都伴有红细胞生成的代偿性增多（如果骨髓、肾及所需营养等方面别无其他异常的话），但代偿性红细胞生成增多征象也要在急性溶血及失血数日后才会出现。

## 红细胞本身膜缺陷所致溶血性贫血

红细胞膜和脂类异常可使红细胞发生畸变，而易于从循环中消除，主要是由脾滤出的（第170章）。最常见的膜蛋白异常涉及血影蛋白（spectrin），锚蛋白（ankyrin），3带蛋白（band 3 protein），蛋白4.1等，由此引起的红细胞膜病即**遗传性球形红细胞症**（hereditary spherocytosis），**遗传性椭圆形红细胞症**（hereditary elliptocytosis）和**遗传性热异形红细胞症**（hereditary pyropoikilocytosis）。所有这些疾病时，由于红细胞变形性能（deformability）减低，故被提早清除出循环（主要在脾）。红细胞膜脂双层异常，造成红细胞形态畸变，这样的红细胞变形性差，胞质并有突起，故红细胞破坏加快（主要也在脾内）。脂双层有一种病变就是棘红细胞症（acanthocytosis）即棘突红细胞性贫血（spur cell anemia），可能是遗传性脂蛋白缺陷引起的，如血中β脂蛋白缺失症，严重肝病时的胆固醇代谢异常，红细胞Kell血型抗原严重缺乏时的McLeod表型等。口形红细胞（stomatocytes）即干红细胞（xerocytes），是细胞膜脂双层的内外层大小失去平衡及红细胞脱水造成的。膜磷脂异常或红细胞表面Rh抗原缺失（Rh无效表型）引起这些形态学改变，并可由此引起轻度溶血。阵发性睡眠性血红蛋白尿时，由于重要的膜锚定分子糖基磷脂酰肌醇（glycosylphosphatidylinositol）缺陷，而细胞表面很多蛋白都是靠它固定的，由此至少会造成3种表面蛋白缺失，而它们在防止由补体介导的细胞损害和溶血上又是至关重要的。衰变加速因子（decay accelerating factor; DAF, CD55）、反应性溶血膜抑制物（MIRI, CD59）和C8结合蛋白的缺失或明显减少，可使这些缺陷细胞对补体溶血易感性都有不同程度的增高。

## 红细胞本身酶病所致溶血性贫血

可能引起溶血性贫血的红细胞酶病（enzymopathy）（第170章）一般属于以下两类：磷酸己糖支路酶类（如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶）及保持还原型谷胱甘肽以防红细胞遭受氧化损伤的酶类（如γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶）缺陷，在生理性应激情况下，如手术、感染、食物中氧化剂及药物作用等时，常导致溶血发作。反之，氧化剂损伤可形成Heinz小体，而Embden-Meyerhof通路酶类（如丙酮酸激酶及葡萄糖磷酸异构酶）及支持核苷酸代谢的酶类（如腺苷脱氨酶和嘧啶5-核苷酸酶）缺乏常引起慢性溶血性贫血，可能是由于腺苷磷酸缺乏，体内水、钠、钾、钙等稳定受到影响。由于红细胞不能合成新蛋白，而易在胞内降解的酶类，在较老红细胞中，很可能都已降至最低水平，故最可能被清除出循环。

## 血红蛋白变异致使溶解性减低或蛋白不稳定而发生的溶血性贫血

血红蛋白100种以上结构改变，表现出溶解度减低（如血红蛋白S，C，O-阿拉伯，D-洛杉矶）或珠蛋白链内氨基酸氧化易感性高于正常（如血红蛋白-苏黎世，科隆，哈默史密斯〈Hamersmith〉，贡山〈Gun Hill〉等）（第172章）。溶解度较低和不稳定血红蛋白常形成异常血红蛋白多聚体或晶体而沉淀，形成胞质Heinz小体，再附着在细胞膜上，可使红细胞变形性能减低。由此造成膜损害，以后这样的红细胞将被隔离到脾并被破坏。

## 红细胞外部改变所致溶血性贫血

有些情况使本来正常的红细胞受到继发性损害，也可使红细胞过早被隔离或破坏。自身免疫溶血性贫血时，形成针对红细胞膜抗原的抗体（最常见的如Rh-D抗原的所谓温型IgG抗体和I或i抗原的所谓冷型补体结合性IgM抗体）（第169章）。这些有抗体包被的红细胞，被脾（特别是IgG）或肝（特别是C3

补体)内巨噬细胞 Fc 或补体受体识别。IgG 包被的红细胞常反复被部分吞噬,胞膜不断丧失,幸存细胞终以球形细胞的形态重返循环,由于变形性能减低,终被隔离,永久清除出循环。很多药物都能通过类似机制,产生抗红细胞抗体,引起溶血,或产生耐药抗体,以后即有免疫复合体沉积在红细胞上,也能通过类似机制,引起溶血。同种免疫溶血(alloimmune hemolysis)可能是由于输入"小血型"不合的血液,而受体此前已因输血或妊娠而对该抗原致敏。严重急性血管内溶血(第169章)可能是输入ABO不相容的血液所致,其次也可能是由于Rh或所谓小血型抗原错配所致。微血管病性溶血时红细胞破裂,血管内有血红蛋白及红细胞其他成分释出,红细胞在血管内和脾中破坏,这些情况发生在小动脉有纤维蛋白沉积,有血栓形成性血小板减少性紫癜及弥散性血管内凝血的情况,以及弥漫性小血管炎、子痫及恶性高血压等病变时。人造心瓣膜及动脉移植、内皮表面粗糙,也能使红细胞机械性破碎。其他可使本来正常的红细胞遭受机械性损害的情况有外伤(如行军血红蛋白尿),严重烧伤,淡水溺毙或静脉误注大量低渗液体所致渗透性溶血。有些感染疟疾、巴尔通体病(秘鲁疣)(bartonellosis)、巴贝虫病(babesiosis)等,可使受染红细胞在血管内直接破坏;梭菌性脓毒症时释出的毒素,能直接伤及红细胞膜磷脂,而使细胞解体。有些蛇和蜘蛛毒液,也能造成溶血(眼镜蛇以其磷脂酶破坏红细胞膜,颊窝毒蛇〈pit viper〉和褐色隐蛛〈brown recluse spider〉诱导的弥散性血管内凝血等)。此外,很多药物和摄入的毒素,包括呋喃妥因,非那吡啶(phenazopyridine),砜剂,亚硝酸戊酯,萘类除蠹丸(卫生球),百草枯(paraquat),过氧化氢等,也能对红细胞直接产生氧化损害。还有几种癌症化疗药,可能也有氧化及膜损害作用,用药数日即可发生贫血。

#### 失血

虽然急性失血能引起贫血,但要确定发生徐缓的慢性失血则可能困难得多,因为在这种情况下,骨髓几乎都能补偿所失,直至病人发生铁缺乏。消化道是慢性失血的主要部位。像癌症,胃炎,消化性溃疡病,炎症性肠病,憩室炎,直肠炎,痔出血,血管发育不良,动静脉畸形,遗传性出血性毛细血管扩张(Osler-Weber-Rendu 综合征)等,都可成为慢性或间歇性胃肠道失血的重要病因(第133章)。长期经血过多、慢性尿路出血和复发性鼻出血等,也能引起铁缺乏和贫血。发育中胎儿大量消耗母体的铁,因此多次妊娠也可能发生铁缺乏和贫血。阵发性睡眠性血红蛋白尿、疟疾和人造心瓣膜所致损伤性溶血等慢性血管内溶血时,血红蛋白由尿流失,亦可引起铁缺乏和贫血。住院病人抽血化验所失血量,亦可导致原来无法解释的新发贫血,特别是不能相应提高红细胞生成反应的病人。

### 稀释性假贫血

有些情况引起的血浆容积扩张,可使血红蛋白、血细胞比容及红细胞计数下降,而病人的红细胞总质量实际并未减少。妊娠时的慢性血管内容积扩张,可使血红蛋白降至10 g/dL。急性容量负荷过重也可使红细胞浓度稀释性减低,恢复平衡和利尿后,即可消失。有些药物特别是某些细胞因子如IL-2,IL-11,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等,也能引起急性稀释性假贫血。

## 临床表现

贫血的临床表现有3大类型。迅速发生的贫血,由于血容量的丧失,可能发生与低血压有关的症状。慢性和急性贫血时,组织和脏器缺氧是症状发生的主要原因,最终都可因血容量慢性减低而发生直立及非直立性低血压和心动过速。溶血性贫血时,红细胞溶解产物的毒性,也能引起特异性临床征象。同样程度和进度的贫血,所致临床症候的个体差异亦可很大。决定个体对贫血作何反应的主要因素是贫血轻重、发生快慢、病人年龄、身体的总体情况、并存情况或病变等。轻度贫血常无临床症状,可能是以其他原因作全面血细胞计数时才被发现的。轻至中度贫血的最早临床症状常是疲惫感,全身无力,继以心动过速和劳力性呼吸困难。年轻体健的病人,这些症状往往要到血红蛋白降至7~8 g/dL以下时才会出现。老人和有心肺病变的病人,即使轻度贫血,血红蛋白9~11 g/dL水平时,亦可发生这些症状。

## 生理性代偿机制

针对贫血的五大生理性代偿反应,以哪项为主,

决定于贫血发生快慢、持续时间和病人情况。首先，急性发生的贫血，血管内容量大量丧失时，外周血管收缩而中枢血管舒张，保持生命器官的血流。其次，经过一定时间，随着贫血的加重，体循环小血管舒张，血流增加，改善组织氧合状况。这些代偿性血管改变使体循环血管阻力减低，心排出量增加，心动过速，红细胞向组织输氧速度提高。第三，红细胞2,3－二磷酸甘油酸水平提高，并与血红蛋白分子相互作用，促使血红蛋白氧解离曲线右移，此举可使任何氧分压时向组织释放的氧量增加。第四，慢性贫血时，血浆容量代偿性增加，以保持总血量，提高组织灌注。本来正常的人第五项代偿反应是促使EPO产生，以刺激新的红细胞生成。只要干细胞和红系前体细胞正常，就能对EPO作出正常回应，产生正常的幼红细胞。

## 慢性贫血的临床表现

软弱，无力，疲困思睡，心悸，劳力性呼吸困难和直立性头昏等，都是慢性贫血的常见症状，但轻至中度贫血病人可因上述代偿机制而不致发生这些症状。个别慢性发生和历时已久的贫血病人，血红蛋白低至5～6 g/dL水平亦可无症状诉述，但在贫血得到矫治后，几乎所有病人的自觉情况也会发生明显好转。像急性贫血时一样，并存病变特别是特定脏器的供血或氧合障碍时，可以出现该脏器功能失常的特定症候。原有心肌功能失常的贫血病人，水肿、气短、端坐呼吸、心动过速、疲惫乏力等都更明显。冠状动脉病者的贫血可促使心绞痛发生或发作加剧，甚至引起心肌梗死。有明显末梢动脉病的贫血患者，可能发生新的跛行(claudication)症状，或使原有跛行症状更为加剧。脑血管病人可因贫血而使暂时性缺血性发作更频或致卒中。

贫血而未立即发现明显病因的病人，须注意追索既往病史和家族史。特别重要的是要了解过去血细胞计数结果，确定贫血是近期发生的还是历时已久。深入细致地探讨个人史和家族史，可能很有帮助，特别是有关贫血、脾切除术、胆囊切除术、胆石、黄疸(出生时还是以后发生的)等情况。但是先天性或遗传性溶血性贫血的新突变率很高，因此家族史阴性不应影响对这些病变的追查，如果临床表现的其他方面都符合先天性溶血性贫血的话。轻度遗传性和先天性溶血性贫血有时可能疏漏失察，直到有另一情况影响病人骨髓对红细胞长期破坏过多的补偿能力，才会彰显出来。有些病人过去由于检查不足、诊断失误而使治疗失当或无效。

明显贫血病人一般体检时可能见到的最突出表现是皮肤和黏膜苍白(彩页5图160-1)，直立性低血压，休息或直立性心动过速，收缩期射血性杂音，心尖搏动更为突显(bounding pulses)，脉压增宽等。如有脾大，或曾有脾切除术史，应想到慢性溶血性贫血的可能。如有右上腹部手术瘢痕、胆石症史及胆囊切除术史，也应想到慢性溶血及含胆红素胆石形成的可能。

## 失血或溶血所致急性贫血的一般临床表现

严重急性溶血或失血病人，早期的突出症状有因总血容量减低所致休息或直立性低血压，继以头昏或晕厥，劳动或休息时心动过速及心悸，出汗，焦虑，激越，全身高度无力，思睡，意识功能也可能减低。前述慢性贫血时的所有体征，在因血管内血容量急性丧失而致迅速贫血时常更明显。根据贫血和血容量缺失程度，并存病变，年龄及总体健康状况，还可能见到一个或多个脏器系统的氧缺失体征。12～24小时内损失全部血容量的25%～35%，是不能由正常代偿机制缓解的。12小时内丧失血容量40%以上时的严重症状，主要来自血管内容量匮乏而非贫血影响。

## 能引起或伴有贫血的其他人体系统疾病

其他脏器系统的很多病变，也能引起贫血。任何慢性感染、慢性炎症性病变及恶性损害，都能引起慢性病或炎症性贫血。淋巴增生性和风湿性病变时可能发生自身免疫溶血性贫血。中至重度肾功能障碍时可因EPO生成障碍而继发贫血。任何病因所致脾显著肿大，包括骨髓和淋巴增生性病变，某些慢性传染病(如疟疾，结核等)，门静脉血栓形成，门脉高压等，都可使红细胞隔离及破坏增多。胃炎、消化性溃疡病、胃肠血管发育异常和遗传性出血性毛细血管扩张等，都常伴有慢性失血而致铁缺乏和贫血。铁缺乏也可能是十二指肠切除或明显功能失常引起的(如Whipple病，Crohn病)，因为十二指肠是铁的主要吸收部位。抗胃壁细胞抗体、胃酸缺失、已做胃切除手

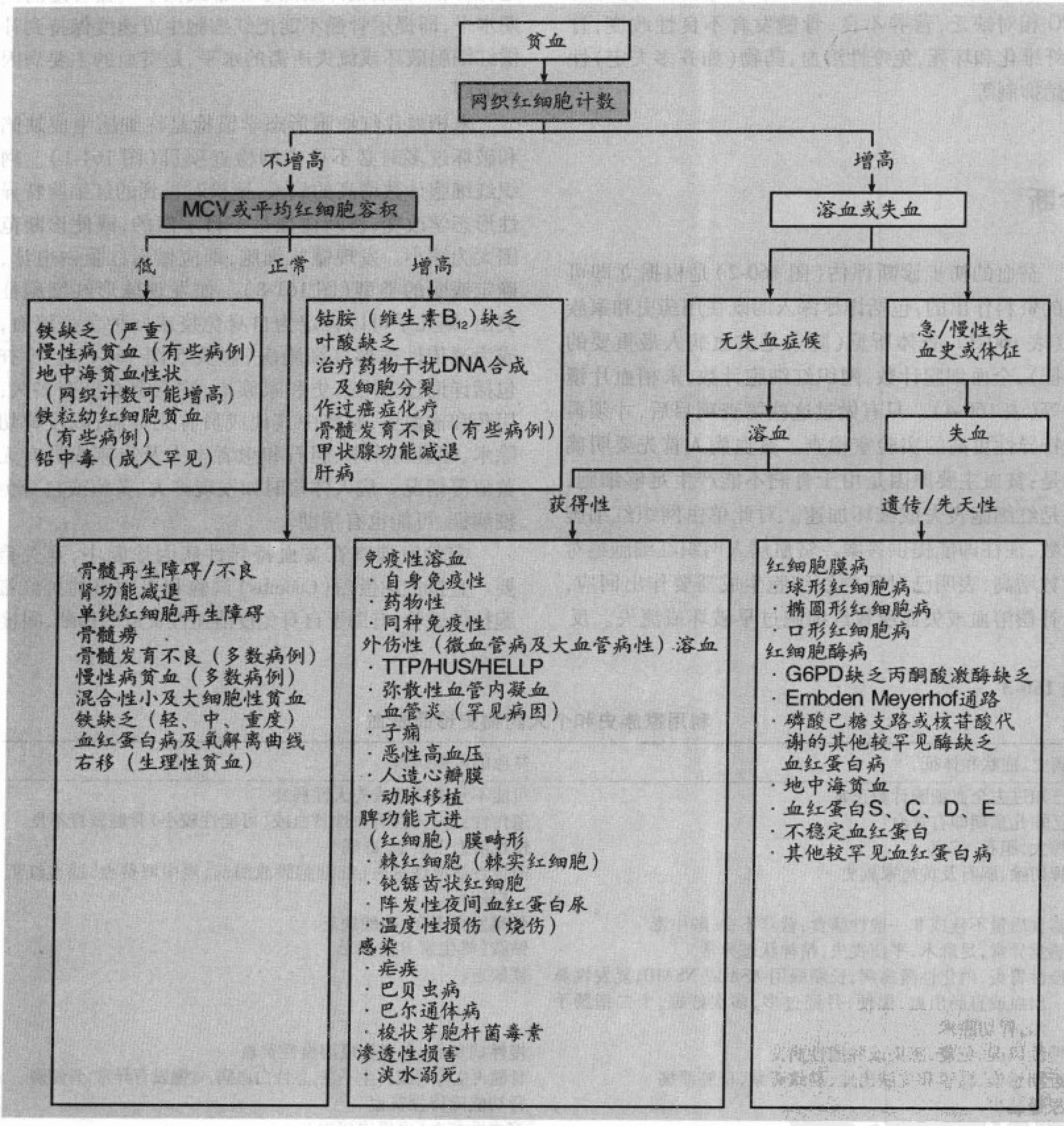



**图 160-2** 贫血诊断途径。DIC = 弥散性血管内凝血；HELLP = 溶血、肝功能试验增高，血小板减低；HUS = 溶血尿毒综合征；TTP = 血栓形成性血小板减少性紫癜。

术、肠内细菌增生或功能失常（如炎症性肠病）及回肠末端手术切除等，可能引起钴胺缺乏和贫血。为治疗肥胖而做的胃十二指肠改道术常引起慢性铁缺乏（由于十二指肠吸收功能丧失）和慢性维生素 $B_{12}$ 缺乏（由于内因子丧失）。垂体或甲状腺功能减退病人，可能有轻度大细胞性贫血。高度嗜酒者可能发生叶酸缺乏（由于膳食摄入不良），铁缺乏（由于胃内慢性失血），骨髓中毒性抑制及由此所致红细胞生成减少。严重肝病患者红细胞寿命常缩短，这是门脉高压所致脾大的影响，或为红细胞膜上未酯化胆固醇沉积过多，致有棘红细胞及裂红细胞形成，而被提早清理出循环。贫血又是 HIV 感染的常见表现，可能是多

种因素造成的，如由细胞因子介导的慢性病贫血，EPO相对缺乏，营养不良，骨髓发育不良性改变，骨髓纤维化和坏死，免疫性溶血，药物（如齐多夫定）性骨髓抑制等。

## 诊断

贫血的初步诊断评估（图160-2）是根据立即可得的资料作出的，包括详尽深入的既往用药史和家族史（表160-3），查体所见（脾大是贫血病人最重要的体征），全血细胞计数，网织红细胞计数，末梢血片镜检等（表160-4）。只有做过这些筛查项目后，才须再做特异性更高的实验室检查。贫血病人首先要明确的是：贫血主要原因是由于骨髓不能产生足够细胞，还是红细胞丧失或破坏加速。对此单由网织红细胞计数，往往即能提供答案。贫血病人网织红细胞绝对计数增高，表明已对新的红细胞生成需要作出回应，以补偿溶血或失血所致红细胞过早破坏或流失。反之，如网织红细胞计数低于正常或低于贫血程度的预期水平，即提示骨髓不能把红细胞生成速度保持到补偿红细胞破坏或流失所需的水平，是贫血的主要病因或成因。

末梢血片红细胞形态学镜检是红细胞生成缺陷和破坏过多时必不可少的检查项目（图161-1）。网织红细胞计数增高的病人，镜检时见到的红细胞特异性形态学改变，诊断往往是一目了然的，或使诊断范围大为缩小。发现镰状细胞，即应做血红蛋白电泳，确定镰变的类型（图161-8）。如发现球形红细胞征突出，则几乎可以肯定为自身免疫或同种免疫溶血，或为遗传性球形红细胞病（彩页5图160-3）。检查包括详询过去用药史和家族史，注意贫血已有多久；用药和输血史；家族中其他成员有无贫血；以及脾切除术、胆囊切除术、胆石和患者本人及家族成员有无黄疸等情况。病人体检时如发现脾大、黄疸或自身免疫病征，可能也有帮助。

实验室检查在贫血特异性病因诊断中，至关重要。直接抗球蛋白（Coombs）试验和更敏感的抗红细胞抗体试验，有助于自身免疫溶血性贫血的诊断，间接

**表160-3**

**利用家族史和个人药物史诊断贫血**

| 病史、症状和体征 | 贫血的可能病因 |
|---|---|
| 已知过去全血细胞计数正常 | 可能不是遗传性或先天性病变 |
| 已知儿童期即有贫血 | 遗传性或先天性溶血性贫血或（可能性较小）骨髓发育不良 |
| 脾大，胆石，黄疸 | 慢性溶血性贫血，肝病 |
| 脾切除、胆石及黄疸家族史 | 遗传性溶血性贫血（红细胞膜或酶病，地中海贫血，或血红蛋白病） |
| 膳食质量不佳或非一般性膳食，营养不良，醇中毒 | 骨髓发育不良，叶酸缺乏 |
| 感觉异常，足麻木，平衡丧失，精神状态异常 | 钴胺（维生素$B_{12}$）缺乏 |
| 慢性胃炎，消化性溃疡病，长期服用ASA或NSAID，复发性鼻出血或直肠出血，黑便，月经过多，多次妊娠，十二指肠手术，胃切除术 | 铁缺乏 |
| 慢性风湿、免疫、感染或肿瘤性病变 | 慢性病贫血，自身免疫溶血性贫血 |
| 近期感染，黏膜和皮肤出血，易致青紫，口腔溃疡 | 骨髓再生障碍或再生不良，急性白血病，骨髓发育异常，骨髓痨 |
| 尿量减少 | 肾功能障碍性贫血 |
| 黑尿 | 溶血性贫血（血管内溶血） |
| 职业性或环境毒素（苯，电离辐射，铅） | 骨髓再生障碍或再生不良，急性白血病，骨髓发育异常，铅中毒 |
| 药物性 | |
| 　青霉素，头孢菌素，普鲁卡因胺，奎宁，磺胺药 | 药物诱发的免疫性溶血性贫血 |
| 　蚕豆，氨苯砜，萘 | 氧化剂诱发的溶血（G6PD缺乏） |
| 　癌症化疗药（近期用） | 骨髓再生障碍或再生不良，氧化剂损害，液体潴留或稀释性贫血，巨幼细胞性贫血 |
| 　癌症化疗药（曾用） | 骨髓再生不良，骨髓发育不良，急性粒细胞性白血病 |
| 　氯霉素，金盐，磺胺药，抗炎药 | 骨髓再生障碍或再生不良 |
| 　乙醇，氯霉素 | 急性可逆性骨髓中毒 |
| 　氨甲蝶呤，硫唑嘌呤，乙胺嘧啶，甲氧苄啶，齐多夫定，磺胺药，羟脲 | 骨髓再生障碍或再生不良，巨幼细胞性贫血 |

ASA＝阿司匹林；G6PD＝葡萄糖－6－磷酸脱氢酶；NSAID＝非类固醇抗炎药。

**表 160-4**

**由红细胞形态学改变提示的贫血诊断**

| 红细胞形态 | 提示贫血病因 |
|---|---|
| 小细胞增多 | 铁缺乏,慢性病贫血,地中海贫血,偶为铅中毒、维生素 $B_6$ 缺乏,或遗传性铁粒幼红细胞性贫血 |
| 大细胞增多 | 多染性(网织红细胞),维生素 $B_{12}$(钴胺)或叶酸缺乏,骨髓发育不良,应用抑制 DNA 合成的药物 |
| 点彩红细胞 | 溶血,铅中毒,地中海贫血 |
| 靶形细胞 | 地中海贫血,血红蛋白 C,D,E,S,肝病,血中 β-脂蛋白缺失 |
| 球形红细胞 | 自身免疫溶血性贫血,同种免疫溶血,遗传性球形细胞病,某些 Heinz 小体溶血性贫血病例 |
| 裂红细胞和红细胞碎裂 | 血栓形成性血小板减少性紫癜,弥散性血管内凝血,血管炎,恶性高血压,子痫,人造心瓣膜或血管移植物损伤所致创伤性溶血,温度性损伤(烧伤),脾切除术后 |
| 泪滴状红细胞 | 骨髓纤维化,骨髓痨(骨髓内瘤细胞浸润) |
| 镰状红细胞 | 血红蛋白 SS,SC 或 S-β-地中海贫血 |
| 棘红细胞 | 严重肝病,营养不良,McLeod 血型表型 |
| 钝锯齿状细胞 | 肾衰竭,营养不良及低镁和低磷酸盐血症所致溶血,丙酮酸激酶缺乏,体外人为假象 |
| 口形红细胞 | 醇中毒,遗传性口形红细胞病 |
| "咬伤"样细胞,"起疱细胞" | 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏,其他氧化剂性溶血,血红蛋白不稳定 |
| Howell-Jolly 小体 | 脾切除术后,脾功能减退 |
| 红细胞内寄生虫或细菌包涵体 | 疟疾(寄生虫),巴贝虫病(寄生虫),巴尔通体病(革兰阴性球杆菌) |
| 红细胞凝集 | 冷凝素病,体外人为假象 |
| 缗钱串形成 | 多发性骨髓瘤,意义未详的单克隆丙球病 |

抗球蛋白试验则有助于同种免疫性溶血的诊断。血中胆红素总量特别是间接胆红素增高,有利于溶血的一般性诊断。小红细胞性贫血病人如网织红细胞计数不增高,最可能的病因是铁缺乏(图 161-7)、慢性病贫血及地中海贫血性状(较重病例可能是纯合子 β-地中海贫血或血红蛋白 H 病)。伴有或未伴有骨髓发育不良及铅中毒的铁粒幼红细胞性贫血(sideroblastic anemia),是成人小细胞性贫血的罕见病因。有助于小细胞性贫血诊断的线索有贫血持续时间和轻重;妇女的既往月经和妊娠史;饮食史;职业史;胃、十二指肠及回肠手术史;消化道、上呼吸道及尿路出血史;慢性感染、自身免疫或慢性炎症性病史;既往贫血治疗收效情况;贫血家族史等。红细胞计数减低或正常低值而 RDW 正常,有利于诊断慢性病贫血;RDW 增高有利于诊断铁缺乏;红细胞计数正常高值或增高而 RDW 正常,则有利于地中海贫血的诊断。血清铁、铁结合量特别是铁蛋白水平,常能区分慢性病贫血和缺铁性贫血(表 160-5)。慢性病贫血病人,血清可溶性转铁蛋白受体水平增高,提示伴有铁缺乏。骨髓穿刺或活检时骨髓铁储备测定,是确定铁储备的金标准,现在偶亦须用于这一目的。

诊断骨髓发育异常(myelodysplasia)须做骨髓细胞形态学的显微镜检查,诊断铁粒幼红细胞性贫血(图 167-2)也须对骨髓幼红细胞作普鲁士蓝染色(检铁)(表 160-6)。如有小细胞征和轻度贫血,并有相当数量靶形红细胞(target cells),则最可能的诊断是地中海贫血性状(thalassemia trait)。根据血红蛋白 $A_2$ 水平增高,几乎都能对 β-地中海贫血杂合子与 α-地中海贫血纯合子作出鉴别,Hb $A_2$ 可用色谱法测定,以淀粉凝胶电泳法估计 Hb $A_2$ 水平,准确性差得多。确定 β-地中海贫血的具体类型,可能需做更精密严格的试验,如 β-珠蛋白基因直接测序。α-地中海贫血只有通过珠蛋白链合成检查、DNA 印迹、聚合酶链反应或 α-珠蛋白基因测序,才能确诊。但有

**表 160-5**

**鉴别缺铁性贫血与慢性病贫血(ACD)的实验室检查**

| 测量 | 单位 | 正常值 | 铁缺乏 | ACD | ACD+缺铁 |
|---|---|---|---|---|---|
| 血清铁 | μg/dL | 50~150 | ↓ | 正常低值~↓ | ↓ |
| 血清总铁结合能力 | μg/dL | 250~400 | ↑ | 正常低值~↓ | 正常低值~↓ |
| 转铁蛋白饱和度 | % | 20~50 | ↓ | 正常~↓ | 正常低值~↓ |
| 血清铁蛋白 | μg/L | 20~350 | ↓ | 正常~↑ | 正常~↓ |
| 血清可溶性转铁蛋白受体 | nM | 9~28 | ↑ | 正常 | ↑ |
| 骨髓铁储备 | 0~4+ | 2~3+ | ↓ | 正常 | ↓ |
| 骨髓含铁幼红细胞 | % | 20~80 | ↓ | ↓ | ↓ |

表 160-6

适用于贫血诊断的实验室检查

| 如认为这是病人贫血的可能原因 | 这些可能是适用的实验室检查 |
|---|---|
| **增生过低性贫血** | |
| 骨髓再生障碍或再生不良或骨髓痨 | 血小板计数，白细胞计数和分类，骨髓穿刺和活检 |
| 骨髓发育不良 | 骨髓穿刺及活检（包括铁的普鲁士蓝染色），核型分析 |
| 急性白血病 | 骨髓穿刺及活检，流式细胞计数，免疫组化染色，核型分析 |
| 骨髓纤维化 | 骨髓活检及胶原（三色染色）和网硬蛋白（银染）染色 |
| 铁缺乏 | 血清铁，TIBC，铁蛋白，可溶性转铁蛋白受体（±骨髓铁染色） |
| 叶酸缺乏 | 红细胞叶酸水平，血清叶酸水平，骨髓穿刺 |
| 维生素 $B_{12}$（钴胺）缺乏 | 血清维生素 $B_{12}$ 水平，尿（±血清）甲基丙二酸水平，骨髓穿刺，Schilling 试验 |
| **溶血性贫血** | |
| 溶血的一般检查（血管内〈I〉和血管外〈E〉） | 血清触珠蛋白减少（I>E），有尿血红蛋白（I）和（或）尿铁血黄素（I），血清乳酸脱氢酶（I>E）及血清未结合胆红素增加（I>E） |
| 地中海贫血 | 血红蛋白电泳，血红蛋白 $A_2$ 和血红蛋白 F 水平，珠蛋白 DNA 分析（Southern 印迹，聚合酶链反应、序列测定）、珠蛋白链合成比例 |
| 镰状细胞病 | 血红蛋白电泳 |
| 自身免疫溶血 | 直接抗球蛋白（Coombs）试验，红细胞表面抗原定量，冷凝素效价 |
| 同种免疫溶血 | 直接和间接抗球蛋白（Coombs）试验及洗脱抗体特异性分析 |
| 外伤性（微血管病性或大血管病性）溶血 | 病史和体检发现高血压，妊娠，人造心瓣膜或血管移植，系统性脉管炎，神经系统改变，发热；裂红细胞，贫血，破坏性血小板减少；BUN 和肌酐；尿分析；DIC |
| 遗传性球形红细胞病、椭圆形红细胞病、热异形红细胞病和裂红细胞病 | 主要为形态学诊断；血影蛋白、锚蛋白、带 3 或蛋白 4.1 DNA 测序检出的特异性突变 |
| 红细胞酶病 | G6PD 测定（急性溶血 1~2 月后），Heinz 小体标本制备，特异性酶测定 |
| 不稳定血红蛋白 | 热（异）丙醇变性试验、血红蛋白电泳 |
| 阵发性睡眠性血红蛋白尿 | 酸溶血（Ham）或蔗糖溶血试验，GPI 锚式细胞表面蛋白（如 CD55，59）的流式细胞计量分析 |

TIBC = 总铁结合能力；BUN = 尿素氮；DIC = 弥散性血管内凝血；G6PD = 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶；GPI = 糖基磷脂酰肌醇。

小细胞征、靶形细胞和轻度贫血（或无贫血）的病人，如血红蛋白 $A_2$ 水平正常，即高度提示一或两个基因缺失的 α-地中海贫血性状。

病人发生贫血的可能病因常不止一种。如风湿或淋巴增生性病变时可能有慢性病贫血，又可因发生自身免疫性溶血而使贫血程度发生明显改变。慢性溶血性贫血如镰状细胞病、地中海贫血或遗传性球形细胞病患者可能发生叶酸缺乏，或因感染微小病毒 B19 而使骨髓不能产生过多红细胞，故网织红细胞数量减少，贫血程度亦明显加重。如果单由一种病因不能解释临床病情的全貌，就要努力寻找继发因素，它们可能在病人贫血上起到重要影响。

## 推荐阅读


Erslev AJ. Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders. In Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, et al (eds): Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, pp 369-374.

名著：《威廉血液学》中有关贫血临床表现和分类的精彩论述。

Hillman RS, Ault KA. Clinical approach to anemia. In Hematology in Clinical Practice. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2002, pp 17-37.

专著：《临床实用血液学》中有关贫血的检查和处理的论述。

Schnall SF, Berliner N, Duffy DP, Benz FJ, Jr. Approach to the adult and child with anemia. In Hollman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al (eds): Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd ed. New York: Churcholl Livingstone, 2000, pp 367-382.

专著：《血液学基本原理和实践》中有关贫血病理生理和检查的论述。


（王贤才 译；朱美珍，范鹤 校）

# 第161章
# 末梢血涂片

John M. Bernett

制备正确、染色良好的末梢血涂片(peripheral blood smear),是血细胞计数失常特别是贫血并有白细胞和血小板计数失常时的重要检查项目。自动计数器应用的增多,由于它也能分析细胞(RBC)大小及白细胞分类,因此很多医院已不再做末梢血片的常规Wright染色(彩页5图161-1)。

## 血涂片检查

末梢血涂片应以系统方法完成检查。一般以10×或20×物镜检查,确保优质染色:红细胞染作橙红色,血小板胞浆染作紫蓝色,颗粒紫红色,嗜酸性粒细胞颗粒为明显的橙黄色(彩页5图161-2)。红细胞布列亦须注意,以确定是否有缗钱串形成(rouleaux formation)(彩页5图161-3)及自体凝集现象(autoagglutination)(彩页5图161-4),前者提示球蛋白水平增高,如多发性骨髓瘤(第196章)时,后者则是肺炎支原体(第169章)时冷凝素的典型改变。仔细浏览血片,注意是否存在有核红细胞。

正常红细胞直径7~8 μm,直径的2/3范围血红蛋白化(hemoglobinized)(正常色素正常细胞性)。注意细胞大小、形态、多染性(polychromasisa)和血红蛋白含量。细胞"破碎"可能提示血管病性溶血性贫血(第169章),也可能是酒精性肝硬化(彩页5图161-5)。

检查者应以高倍镜(一般以100×油浸镜头)至少观察100个白细胞。要特别注意粒细胞成熟度;嗜碱性、嗜酸性、单核及淋巴细胞数是否增多;有无反应性淋巴细胞及原始细胞出现。

以10个油浸视野下血小板平均数乘以20 000,即可对血小板数作出评估。巨血小板(macroplatelets)的存在(>5%),提示血小板生成过多、脾功能减退或脾缺失(彩页5图161-6)。反之,小血小板(microplatelets)过多可能反映骨髓衰竭(第174章)及缺铁性贫血(第167章)。

## 具体病变

### 红细胞

红细胞能为很多疾病的存在提供重要线索,包括血红蛋白病(hemoglobinopathies)(第171章,第172章),先天性和溶血性贫血(第168~170章),可能恢复的巨幼红细胞状态(megaloblastic states)(第175章),铁缺乏(第167章),骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes)(第182章,第183章)。低色素性小红细胞(hypochromic microcytic cells)主要见于慢性缺铁性贫血(第167章)及轻型地中海贫血(thalassemia minor)(彩页6图161-7,第168章)。靶形细胞(target cells)则与肝病和血红蛋白病有关(彩页6图161-8,第170~173章)。多染性(polychromasia)提示RNA滞留,应立即想到溶血,常为网织红细胞计数(reticu-locyte count)增多所致(第169章)。大细胞(macro-cytes)增多,见于良性病变(恶性贫血,叶酸缺乏;第175章)及骨髓增生异常综合征(第182章,第183章)。椭圆形细胞(elliprocytes;ovalocytes)见于家族性病变(彩页6图161-9,第170章),而镰状细胞则为镰状细胞病或性状的特异性改变。红细胞破碎(裂红细胞,盔状红细胞或"咬伤"红细胞)提示在小血管中遭遇剪切效应,见于血管病时,但亦可见于骨髓发育异常和骨髓纤维变性时(第182章,第

183 章)。有核红细胞反映骨髓基质破坏,见于严重缺氧、溶血、骨髓纤维变性、转移性病变和髓外造血(extramedullary hematopoiesis)。

## 白细胞

正常白细胞分类包括成熟中性粒细胞(56% ±10%)(彩页6图161-10),杆状核中性粒细胞(5% ±3%),嗜酸性粒细胞(3% ±2%)(彩页5图161-2),嗜碱性粒细胞(± <1%)(彩页6图161-11),单核细胞(6% ±4%)(彩页6图161-12),淋巴细胞(30% ±10%),偶见浆细胞(<0.5%)。杆状核中性粒细胞增多或有毒性胞质颗粒(彩页6图161-13)提示感染,而分叶过多(5叶以上)则提示叶酸或维生素 $B_{12}$ 缺乏(彩页6图161-14)。嗜酸性粒细胞增多常为变态反应(第184章),但嗜碱性粒细胞增多一般只见于骨髓增生性病变。

粒细胞(如中性粒细胞,杆状核,晚幼粒细胞,嗜碱性粒细胞)计数增多而无明显感染,可能为类白血病反应(leukemoid reaction)(第163章)或慢性粒细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia)(第192章)。慢性粒细胞性白血病时,粒细胞形态一般正常,但通常都是未成熟粒细胞,原始细胞偶见,常为嗜碱性粒细胞(彩页7图161-15)。如有发育异常的粒细胞(染色质密度增高的假 Pelger-Huët 细胞,胞质颗粒可能减少或无),应立即想到骨髓增生异常综合征(第192章,第193章),急性粒细胞性白血病(第193章),或慢性粒细胞性白血病的急进期(彩页7图161-16;第192章)。如有原粒细胞(myeloblasts)(不成熟细胞,偶见初级颗粒及 Auer 杆状小体)即为急性粒细胞性白血病或高危骨髓增生异常综合征(彩页7图161-17,第192章)。

淋巴细胞或反应性淋巴细胞(胞质外形不整,胞核与胞质比减低,外周嗜碱性粒细胞增多或核形卷曲),提示病毒病即传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis;第371章;彩页7图161-18)。如无其他提示病毒病证据,幼稚淋巴细胞的出现,应想到急性淋巴细胞性白血病问题(彩页7图161-19;第193章)。淋巴细胞增多(>5000/μL)(分化良好的小淋巴细胞),提示慢性淋巴细胞性白血病(彩页7图161-20;第192章)或相关病变。流式细胞计数证实,能确定免疫表型。

单核细胞增多见于慢性病如结核病(第341章)或癌症(第194章)。原因不明性单核细胞增多应疑为骨髓发育异常或骨髓增生性病变如粒-单核细胞型白血病(myelomonocyte leukemia)(第193章)。如有幼稚即原始单核细胞(monoblast)出现表明为急性粒-单核细胞型白血病,或急性单核细胞性白血病(第193章)。

(王贤才 译;朱美珍,范懿 校)

# 第162章
# 出血和血栓形成病人的诊疗途径

Andrew I. Schafer

## 止血和血栓形成机制

整个循环树的内面覆以单层内皮细胞。这些细胞结构性表达抗凝性,促使血液正常情况下保持液态。但在血管损伤部位,内皮细胞即被激活,从抗凝转为促凝状态,或被脱失而使循环中血液接触到内皮下血管壁的促凝成分。这些过程很快就能产生由血小板和纤维蛋白构成的止血栓(hemostatic plug)。血小板活化和纤维蛋白形成几乎是同时发生而又相互依存的,以收到止血效果。以后通过血栓溶解和封闭处再通(recanalization)而使血管壁修复。

内皮完好时,血小板对管壁是排斥而被动进入循环的。前列环素(prostacyclin)和一氧化氮就是局部作用的血小板强烈抑制剂(和扩血管剂),正常内皮细胞精心打造这些物质,以利于血液保持液态。但在血管损伤处,这些抗血小板物即被丧失,故血小板贴附于失去内皮的内表面。血小板黏附(血小板-管壁相互作用)是 von Willebrand 因子介导的,它以血小板受体与血小板结合,而把血小板固定于管壁,这些受体就位于胞膜糖蛋白Ⅰb处。黏附的血小板发生"释放反应"(release reaction),排出贮存颗粒组分如二磷酸腺苷(ADP),并通过环氧合酶(cyclooxygenase)反应(阿司匹林能抑制此反应)由花生四烯酸(arachidonic acid)合成血栓烷 $A_2$(thromboxane $A_2$)。ADP、血栓烷 $A_2$ 和释放反应的其他共同作用,从来到血管损伤处的血流中激活更多血小板。活化的血小板以形成表面膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa复合物的方式,把结合位点暴露给纤维蛋白原。在血小板凝聚(血小板与血小板相互作用)过程中,纤维蛋白原(剪切应力〈shear stress〉高时为 von Willebrand 因子)即推动闭塞性血小板栓的形成。

固定止血性血小板栓的纤维蛋白,是通过强烈的蛋白酶即凝血酶(thrombin)的作用,由血浆纤维蛋白原形成的(图162-1)。因子ⅩⅢ推动的共价交联(covalent cross-linking),使纤维蛋白网稳定。凝血酶是通过活化因子Ⅹ(Ⅹa)及其辅因子Ⅴa促使凝血酶由其血浆中无活性(酶原)前体凝血酶原(prothrombin)形成的。反应过程被经典性称为凝血的**共同途径**。因子Ⅹ可由组织因子(外部)途径或接触激活(内部)途径被激活。前者是由组织因子和因子Ⅶa复合物启动的。后者涉及的一系列(或级联性)酶原-蛋白酶反应,则由因子Ⅻ至Ⅻa的接触活化启动。高分子量激肽原(kininogen)和前激肽释放酶(prekallikrein)是接触活化系统中另两种血浆蛋白组分,促使因子Ⅻa的生成。因子Ⅻa促使因子Ⅺ转化为Ⅺa,再由Ⅺa促使因子Ⅸ活化为Ⅸa。因子Ⅸa起酶的作用,促使因子Ⅹ转化为Ⅹa,此反应需以因子Ⅷa为辅因子。

在说明凝血功能的体外筛查试验时,还须把血凝分为外源性与内源性途径,共同作为因子Ⅹ的另一活化机制,也是促使纤维蛋白形成的共同通路。但是现在已经知道,这样说是不准确的,也把体内情况理解得过于简单了。因子Ⅸ(内部因子)能被因子Ⅶ(外部因子)激活。但是遗传性接触活化因子(高分子量激肽原,前激肽释放酶,因子Ⅻ)缺失病人,未见任何临床出血问题,已使人们对内源性途径在止血机制上的重要性产生怀疑。

正常完好的内皮抑制血小板活化,以利于血液保持液态,还通过防止纤维蛋白的聚集,而在天然抗凝中同样起到关键作用。产生这种效应的生理性抗凝系统,包括:(1)抗凝血酶Ⅲ;(2)蛋白C和蛋白S;(3)组织因子途径抑制剂(TFPI);(4)纤维蛋白溶解系统。抗凝血酶是凝血系统主要蛋白酶抑制剂,可使凝血酶及其他活化凝血因子灭活。肝素(heparin)的抗凝作用就是由于它与抗凝血酶结合,而使其抑制凝

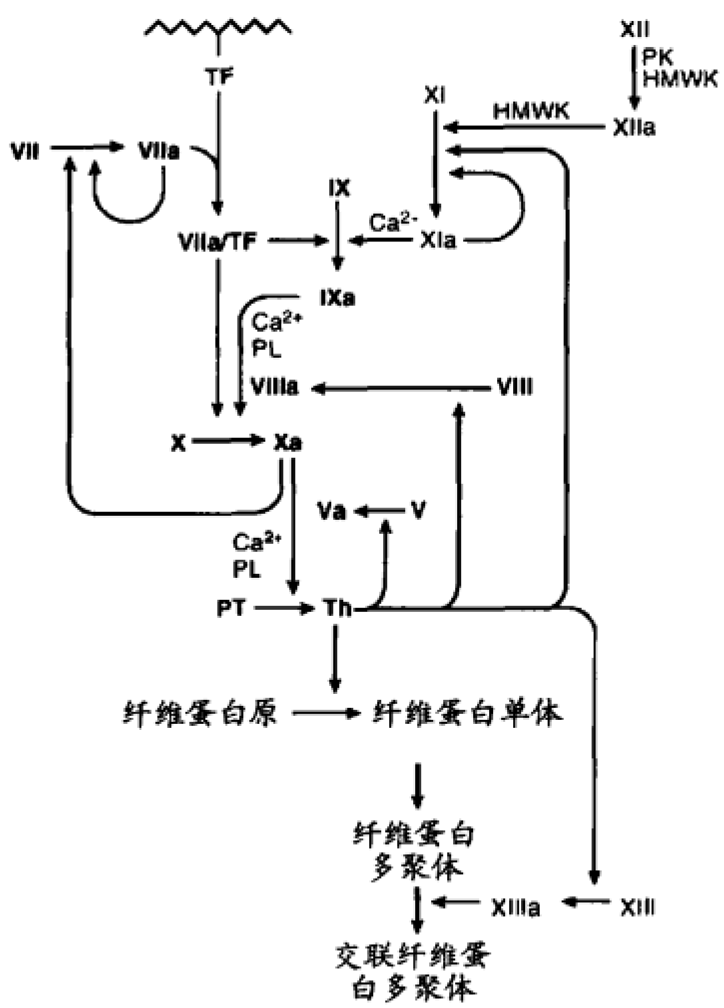



**图 162-1** 凝血级联反应。此图强调说明：(1)组织因子途径在体内启动血液凝固的重要性；(2)内、外源途径的相互作用；(3)凝血酶反馈性激活凝血因子在保持级联反应中的关键作用。HMWK = 高分子量激肽原；PK = 前激肽释放酶；PL = 磷脂；PT = 凝血酶原；TF = 组织因子；Th = 凝血酶。(由 Schafer AI. Coagulation cascade: An overview. In Loscalzo J, Schafer AI〈eds〉. Thrombosis and Hemorrhage. Cambridge: MA, Blackwell Scientific Publications, 1994, pp 3 – 12.)

血蛋白酶的作用大为增加。肝素和硫酸肝素蛋白聚糖是内皮细胞上天然存在的，因此抗凝血酶对凝血酶及其他凝血蛋白酶的灭活，很可能是在血管表面而不是在液相血浆中发生的生理效应。活化蛋白 C 及其辅因子蛋白 S，起天然抗凝作用，破坏凝血级联反应必需的两种辅因子：Ⅴa 和Ⅷa。凝血酶本身是蛋白 C 的活化剂，但此反应只有在完好的血管内皮细胞表面，才能迅速进行，凝血酶就是在这里与葡萄糖胺聚糖(glycosaminoglycan)凝血调节蛋白(thrombomodulin)结合的。在管壁内膜正常的情况下，循环中产生的小量凝血酶即与内皮细胞凝血调节蛋白结合，此举不但使它从循环中被清除，也使抗凝物蛋白 C 被激活，抑制其继续生成。TFPI 是平息组织因子诱导的凝血另一血浆蛋白酶抑制剂。遗传性抗凝血酶、蛋白 C 或蛋白 S 缺乏虽与终生性血栓形成倾向(超凝状态，hypercoagulable state)有关，但 TFPI 缺乏尚未发现与任何临床问题相关。最后，尽管已有这些强有力的生理性抗凝机制，但只要有纤维蛋白产生，无论数量多么小，也会被内源性纤溶系统迅速化解，即组织衍生的纤溶酶原活化剂(plasminogen activator)促使作为血浆酶原(zymogen)的纤溶酶原转化为活化纤溶蛋白酶即纤溶酶。

任何部位的血管损伤如造成依托于内皮的天然抗血小板及抗凝机制的丧失，或使以上保持系统的一种以上发生缺失的病变，就会有血栓形成。血栓是由血小板和纤维蛋白构成的，二者组成的多少，则视血栓所在部位而异。在高剪切力的动脉血流中，常以血小板成分为主，而在静脉系统中则以纤维蛋白为主。但无论血栓在何处形成，血小板活化和纤维蛋白形成都是同时发生的，并互为依托。凝血酶在活化的血小板表面生成效率最高，但凝血酶本身也是促使血小板继续活化的强劲刺激。

## 疑为出血性病变时的检查

详尽病史对疑为系统性血液病的患者极为重要。不但要问到过去自发性出血情况，还要注意记载对特定止血方法的回应。如病人有过手术或外伤后出血过多的经历，包括一些常见事项如包皮环切、扁桃体切除、早产和分娩、月经、牙科操作、预防接种、注射等情况，就应想到出血倾向。反之，如新近在特法事项下表现为凝血情况正常，同样值得关注，因为它可能是比任何实验室检查更好的系统性止血功能测试。

## 有出血史的病人检查

有出血过多或原因不明性出血病史的病人，首先要解决出血病因是系统性凝血障碍，还是解剖或机械性问题所致。这种情况最常见于手术后出血过多的病人。过去有过出血史，像发现多处出血一样，提示凝血障碍。但即使是广泛性出血，也可能是由于解剖异常而非止血功能失常(如遗传性出血性毛细血管扩张病人的复发性黏膜出血)。反之，个别部位的一次性出血，也可能是系统性凝血病的肇始。

病史须包括对同时存在的系统性疾病的了解，以

**表 162-1**

**系统性止血障碍时的出血特征**

| 障碍类型 | 出血部位 | | | | 出血开始 | 临床举例 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 全身 | 皮肤 | 黏膜 | 其他 | | |
| 血小板-血管病 | 浅表 | 淤点,淤斑 | 常见于口腔、鼻出血、消化道、生殖泌尿道 | 罕见 | 自动或外伤后立即发生 | 血小板减少,血小板功能失常,血管质脆<br>弥散性血管内凝血,肝病 |
| 凝血因子缺乏 | 深部组织 | 血肿 | 罕见 | 常见于关节,肌肉,腹膜后 | 外伤后迟现 | 遗传性凝血因子缺乏,获得性抑制剂,抗凝<br>弥散性血管内凝血,肝病 |

及可能影响止血功能的服药情况。肾衰竭和骨髓增生性病变与血小板-血管壁互动障碍有关,结缔组织病、血小板质量异常及淋巴瘤与血小板减少有关,而肝病则可引起复杂的凝血障碍。阿司匹林和非甾体抗炎药(NSAID)对环氧合酶为非选择性抑制作用,故服用这类药物可使血小板功能失常,而患者自购的非处方药中,常有这类成分,如不注意了解,病人就可能疏漏未报。其他药物如抗生素,亦可因使血小板功能失常或血小板减少而出现出血倾向。最后,还要注意关问家族出血史。如为阳性,固然是提示遗传性凝血障碍的线索,但家族史阴性也不能排除家族性病因。约20%经典血友病患者家族出血史完全阴性。

病史和体检时发现的出血类型,可能是某些凝血障碍的特征(表 162-1)。血小板减少(或质地失常)和血管病时,出血一般见于皮肤和黏膜的浅层部位;表现如淤点(petechiae)(皮肤针尖样出血),主要见于肢体低垂部位,为严重血小板减少的特征,以及淤斑(ecchymoses)(常为青肿),紫癜,消化道和生殖泌尿道出血,鼻出血,咯血等。出血在这些部位常是自动发生的,或在外伤后立即出现。与此相反,遗传性或获得性凝血因子缺乏如血友病及抗凝治疗时,常为较深组织部位的出血(如关节出血、深部血肿、腹膜后出血),外伤后出血则发生较迟。

疑为凝血障碍的病人,初步检查一般是做以下4项筛查:(1)血小板计数;(2)出血时间;(3)凝血酶原时间(PT);(4)活化部分凝血激酶时间(aPTT)。由电子颗粒计数报告的血小板减少,应再由末梢血片检查证实。假性血小板减少(pseudothrombocytopenia)是血小板离体凝集的实验室伪象,可能是试管中为血细胞计数放置的抗凝剂依地酸(乙二胺四乙酸,EDTA)引起的,或为室温下冷凝素作用。如血小板计数回报甚低而病人并无任何临床出血现象,就要想到这种情形。如在末梢血片上发现血小板凝集,即可印证假性血小板减少,如刺指采血或试管改用其他抗凝剂,或在血小板计数前使盛血试管保持在37℃,所做血小板计数正常,亦可印证减少为假象。血小板减少病人的血片检查,也能发现病因线索,如血栓形成性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura)时的红细胞破碎现象。

出血时间(bleeding time)是最常用于血小板-血管壁互动障碍类病变的临床筛查项目。即在前臂掌面作一规范切口,测定出血停止时间。现在一般都以一次性自动化器材做此检查。出血时间延长见于:(1)血小板减少;(2)血小板质量失常;(3)血小板-管壁互动缺陷(如von Willebrand病时);(4)原发性血管病。凝血因子缺乏的病人,出血时间一般不致延长。但试验的再现性、敏感性和特异性都易发生问题。

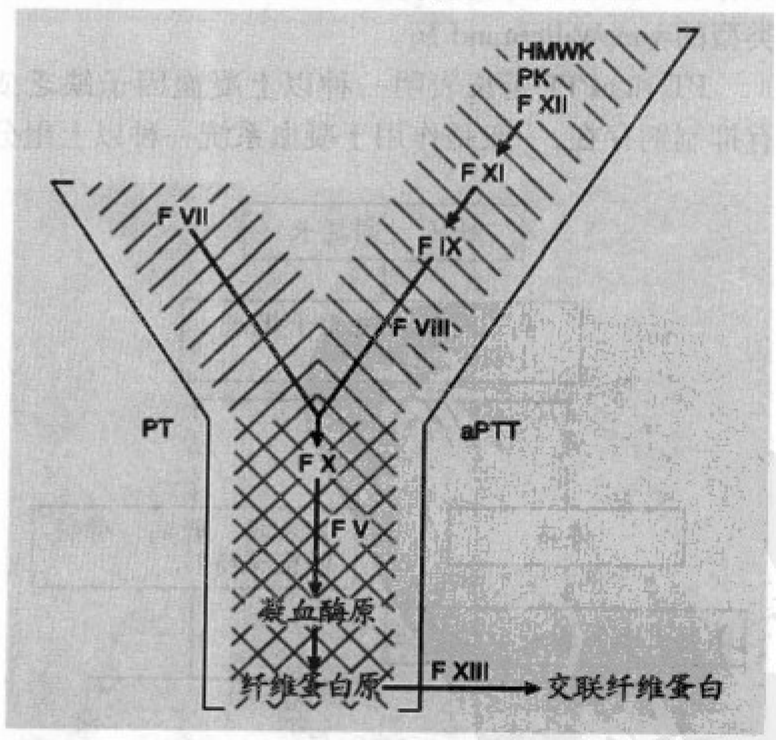



**图 162-2** 凝血级联反应的经典试验:凝血酶原时间(PT)测定外部和共同通路完好性,而活化部分凝血激酶时间(aPTT)则是测定内部和共同通路的完好性。但PT和aPTT都不能检出因子(F)XIII缺乏。HMWK=高分子量激肽原;PK=前激肽释放酶。

凝血酶原时间(PT)是测定凝血的外部和共同通路的完整性(因子Ⅶ,Ⅹ,Ⅴ;凝血酶;纤维蛋白原等)(图162-2)。aPTT则是测定凝血内部和共同通路的完整性(高分子量激肽原;前激肽释放酶;因子Ⅻ,Ⅺ,Ⅸ,Ⅷ,Ⅹ,Ⅴ;凝血酶原;纤维蛋白原等)。PT和aPTT测定凝血因子缺乏的敏感性,可因试验所用试剂而不尽同,因此每个实验室都须确定自己的参照标准。

所有4项止血筛查试验结果都正常,实际上已可排除任何有临床意义的系统性凝血病,但也有一些必须关注的例外。如ⅩⅢ因子缺乏病人可有严重出血素质,但筛查试验是正常的;疑为ⅩⅢ因子缺乏时,也须另做特定试验。PT和aPTT只能检出较重的凝血因子,涉及水平已在正常30%以下;疑为轻度凝血因子缺乏时,应作特定因子水平测定。von Willebrand病患者出血时间有时正常,Ⅷ因子水平减低一般也未到影响aPTT的程度,故如有可疑,须做特异性更高的试验。止血筛查项目异常,可再做特异性更高的测试项目,作出具体诊断(第177~180章)。

如无血小板减少而出血时间延长,首先应追查病人是否在用可能干扰血小板功能的药物(如阿司匹林或其他NSAID),或同时存在的病变可能解释这种改变(如肾衰竭)(图162-3)。如未发现这些情况,或停用可疑药物后,出血时间仍未矫正,进一步特异检查可能须包括血小板聚集试验以确定血小板功能具体存在哪些性质异常,并由特异检测项目,排除某一类型的von Willebrand病。

PT和aPTT延长表明一种以上凝血因子缺乏或有抑制剂存在,一般是作用于凝血系统一种以上组分

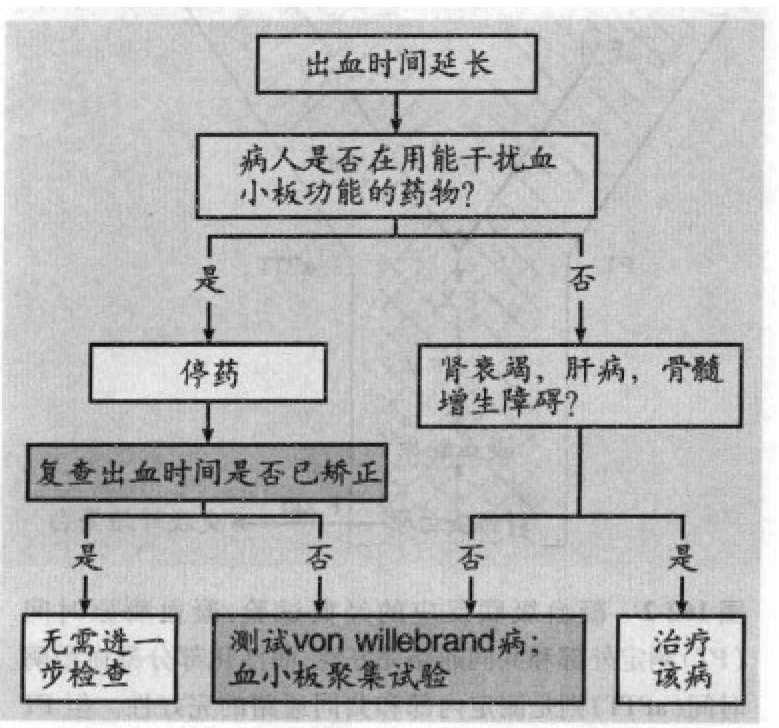



**图162-3** 出血时间延长的诊疗步骤。此图假定血小板计数正常,因为血小板减少本身也能使出血时间延长。

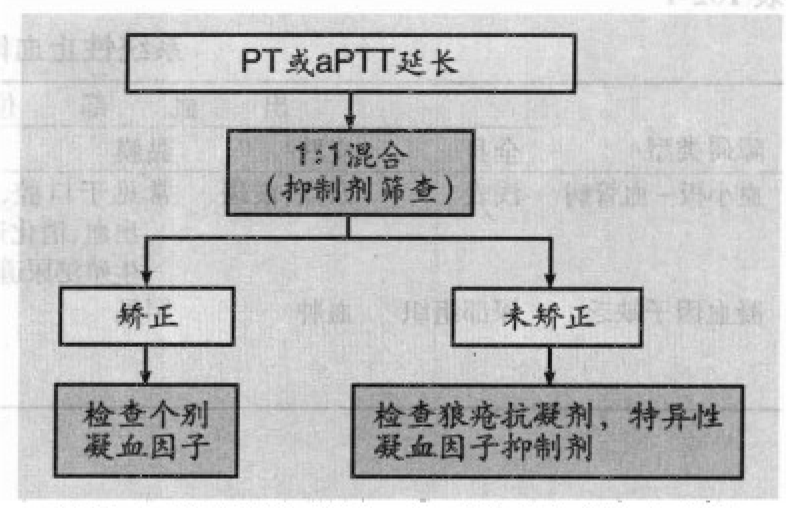



**图162-4** 凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血激酶时间(aPTT)延长病人的检查途径。

的抗体(图162-2)。区分这两种可能性,可进行抑制剂筛查,即把病人血浆与正常血浆1:1混合。试验立足于这样的理念:即使病人血浆中某一因素完全缺失(0%水平),与正常血浆(100%水平)1:1混合后,混成血浆中该因子浓度应达50%,而如前所述,这样的浓度是足以矫正PT和aPTT延长的;特异性因子缺乏时,应做特定因子水平的检查,如1:1混合未能矫正PT及aPTT,则病人血浆中可能有抑制剂存在,干扰病人血浆和正常血浆中的凝血功能。进一步还要通过特异性检查,测定是否确有作用于凝血因子的抑制剂存在(如Ⅷ因子抗体),或该抑制剂是狼疮抗凝物。

## 无症状病人凝血试验异常时的检查

无症状者由止血筛查意外发现异常时,首先要明确的是:该异常是否与临床有关。某一接触激活性凝血因子(因子Ⅻ,高分子量激肽原,前激肽释放酶等)遗传性缺乏的特征是:aPTT明显延长,但临床并无出血倾向。同样,狼疮抗凝剂(lupus anticoagulants)虽常使aPTT延长,有时也使PT延长,但患者更多是发生血栓形成而非出血性并发症。肝素诱导的血小板减少时,血小板计数明显减低,有时伴有动脉和静脉血栓形成。疑为凝血病的患者,须结合临床情况、病史、体检所见和实验室筛查结果,综合考虑。

## 手术前检查

血小板计数、出血时间、PT和aPTT已广泛用于外科临床,作为择期性手术前筛查病人出血风险的凝

血功能检查内容。但是很多研究都有越来越多的证据提示:所有病人手术前常规做此筛查,不仅得不到实用信息,而且可能适得其反,即由随访检查增加不必要的花费,手术也被推延。须知临床情况未发现出血风险增加的病人,是不能由术前出血时间、PT 和 aPTT 预测手术出血风险的。因此应由临床充分检查决定是否需要术前从事这些筛查项目。有出血病史并疑有止血功能异常的病人,应做实验室检查,可能还要进一步做特异性凝血试验。此外,未能取得病人合作以完成充分临床检查的病人,以及将要做的手术操作,术后即使轻微出血也会造成危害的病人,术前凝血功能筛查可能也是必要的。

**表 162-2**

**遗传性超凝状态的临床特征**

| |
|---|
| 静脉血栓栓塞( >90%病例) |
| 下肢深静脉血栓形成(常见) |
| 肺栓塞(常见) |
| 浅表血栓静脉炎 |
| 肠系膜静脉血栓形成(罕见但有特征) |
| 脑静脉血栓形成(罕见但有特征) |
| 常有血栓形成家族史* |
| 首次血栓形成常在年轻时发生( <40 岁)* |
| 多次复发* |
| 新生儿暴发性紫癜(纯合子蛋白 C 及蛋白 S 缺乏) |

*所有这些特征在活化蛋白 C 抗性病人中都较不明显,患者的临床受累情况似较轻。

由 Stefano V, Finazzi G, Manucci PM. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, Clinical syndromes, and management. Blood, 1996, 87: 3531 – 3544.

## 疑为超凝状态时的检查

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism)病人,很多(也可能是大多)都有遗传超凝性为其发生基础(第 180 章)。超凝状态(或血栓形成倾向〈thrombophilia〉)病人大多是成年早期初发静脉血栓栓塞症,但从儿童早年起到老年的任何时间,都可有血栓形成征象出现。患者一般都是发生下肢深静脉血栓形成或肺栓塞,但其他非寻常部位的静脉血栓形成也有报道。遗传性超凝状态病人,不大发生动脉血栓形成,但高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia)例外。过早发生动脉血栓形成,或者是在无明显危险因子存在的情况下发生的,应以不同方针进行检查,包括系统性栓塞的可能来源,以及血管炎、骨髓增生障碍、抗磷脂综合征及其他获得性病变的可能检查。

原发或遗传性超凝状态(表 180-1)是由于特定突变或多态性,致使生理性抗血栓形成类蛋白水平减低或促凝类蛋白水平增高而发生的。常在成年时期以静脉或动脉血栓形成出现的遗传型杂合子高同型半胱氨酸血症,是推动同型半胱氨酸代谢的不同酶突变所致。与此相反,继发或获得性超凝状态(图 180-1)则是一组不同的病变,诱发血栓形成的机制复杂。静脉血栓形成常是超凝基因型与获得性促血栓形成性超凝状态,如妊娠、固定(限制活动)或手术后状态联合引起的。有些临床特征提示可能存在遗传性超凝状态(表 162-2)。反复发生血栓形成的病人,应检查这些病变,多数病例都须终生坚持预防性抗凝。现在还不清楚:发生过一次静脉血栓栓塞症后,是否有必要作这些检查。即使病人未作长期抗凝,诊断为原发性超凝状态,如遇血栓形成风险增高的情况(如围生期),也应给予预防性抗凝疗法。原发性超凝状态尚无简便筛查试验,因此正确把握时机进行这些检查以防错误诊断,就是至关重要的。急性血栓形成本身,即可使抗凝血酶、蛋白 C 和蛋白 S 水平减低。肝素治疗可使血浆抗凝血酶活力减低。华法林(warfarin)治疗可使蛋白 C 和蛋白 S 的功能水平减低。所有这些情况都有可能误诊为遗传性缺乏状态。

以静脉血栓栓塞症出现的病例,隐含恶性损害的风险可能增加,而有过复发性或特发性血栓形成的病人,这种相关性更高。但也不必费尽心力,彻查隐匿癌症,只需限于详尽病史,体检,常规全血细胞计数及化学检查,粪便潜血试验,尿液分析,乳腺照相(妇女),胸片等;初查发现异常,再做进一步追查。

除典型深静脉血栓形成和肺栓塞外,有些特殊类型的血栓形成可能对病因有重要提示作用,应做特异性检查。游走性浅表血栓静脉炎(migratory superficial thrombophlebitis)即 Trousseau 综合征及非细菌性血栓性心内膜炎(nonbacterial thrombotic endocarditis)提示隐含癌症。肝静脉血栓形成(Budd-Chiari 综合征)及门静脉血栓形成可能反映骨髓增生障碍或阵发性睡眠性血红蛋白尿。华法林诱导皮肤坏死高度提示蛋白 C 或蛋白 S 缺乏。反复自发性流产则与抗磷脂综合征有关。

## 推荐阅读

Barger AP, Hurley R. Evaluation of the hypercoagulable state: Whom to screen, how to test and treat. Postgrad Med, 2000, 108: 59 - 66.

易致血栓形成病人的实用临床诊断和处理方法。

Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system. Ann Intern Med, 2003, 138: 128 - 134.

遗传性超凝状态的实用诊疗原则，现已越来越多地认识到：静脉血栓栓塞症的遗传性病因不但可使凝血级联反应中抑制剂水平减低，还可使凝血因子的功能增加。

Tederman DG, Kirsner RS. An update on hypercoagulable disorders. Arch Intern Med, 2001, 161: 1051 - 1056.

浅表性血栓静脉炎的最新诊断进展。

(王贤才 译；朱美珍，范铭 校)

# 第163章
# 白细胞减少和增多

Grocer C. Bagby, Jr.

末梢血中正常白细胞计数范围是5.0～10.0×$10^9$/L,白细胞总数<4.5×$10^9$/L即为白细胞减少(leukopenia)。发现白细胞减少,下一步最重要的单项检查就是确定是哪型白细胞数低于正常。循环中白细胞是由不同类型细胞组成的(中性粒细胞,单核细胞,嗜碱性粒细胞,嗜酸性粒细胞,B淋巴细胞,T淋巴细胞,自然杀伤细胞等),各有独特功能,在全身白细胞群体中,所占份额也各不同。考虑到白细胞组成的杂合性,患者尽管白细胞总数仍在正常范围,但中性粒或淋巴细胞可能已大为减少。因此在很多临床情况下(如复发性感染性病变),虽无白细胞减少现象,白细胞分类仍甚重要。

## 中性粒细胞减少

### 定义

长期吞噬细胞功能失常可能危及生命。所幸获得性和遗传性吞噬细胞功能失常综合征都很罕见。但循环中吞噬细胞数量减少则是临床较为常见的,而对生命威胁最大的则是骨髓衰竭引起的。末梢中性粒细胞数<2.0×$10^9$/L即被认为减少。但黑人和也门犹太人正常范围即稍低,故以<1.5×$10^9$/L为中性粒细胞减少。中性粒细胞数>1.0×$10^9$/L,一般即能满足宿主吞噬防御的需要。但如减低更甚,如<0.5×$10^9$/L时,发生严重复发性难治性感染的风险即大为增高。

### 病理生理

中性粒细胞减少的病因不一,最好是由中性粒细胞的正常动态入手进行分析。中性粒细胞是由骨髓中前体细胞经系列分裂和同步成熟而发育来的(图163-1)。中性粒细胞产量之高,令人惊异,每日达$10^{11}$以上。骨髓中尚有增殖能力的中性粒细胞前体的有丝分裂池是由原粒细胞(原髓细胞)(myeloblasts)、早幼粒细胞(前髓细胞)(promyelocytes)、中幼粒细胞(髓细胞)(myelocytes)构成的。以后分化期即晚幼粒细胞(metamyelocytes)、杆状细胞(bands)和分叶中性粒细胞(segmented neutrophils)等不再繁殖,故为非分裂性前体细胞池。还有一个由已完全发育成熟的中性粒细胞构成的中性细胞储池,大量中性粒细胞在此贮存备用,需要时即可由此释出,以抗御微生物入侵。

中性粒细胞在骨髓中停留数日后释出,通过血液流经两个储池中的一个。半数细胞在循环中自由行动数小时,白细胞计数取样中,就包含循环池中的所有中性粒细胞。另外半数细胞在边缘池(marginated pool),即沿管壁内皮滚动,通过血流剪切和中性粒细胞表面黏附分子族与内皮细胞表面配体分子(ligand molecules)的相互作用,疏松地立足该处。这些细胞是白细胞计数时未被计入的,但可在各种刺激(如肾上腺素)作用下,立即驰赴循环。经过约6～12小时,所有中性粒细胞几乎都会离开循环,进入血管外间隙,寻找作用对象:微生物和碎屑。由于临床检验的只是循环池,而边缘池的细胞未被计数,因此包括循环池和边缘池的血管内中性粒细胞实际数量一般比中性粒细胞计数高出一倍。根据这些动态情况,中性粒细胞的病理生理分类可按区简便地分为以下3种模式:(1)骨髓区;(2)末梢血区;(3)血管外区。以及以上区间的组合(图163-2)。

#### 骨髓区的改变

临床所见白细胞减少,大多是骨髓缺陷造成的,即中性粒细胞不能以正常速率生成和释出。骨髓区

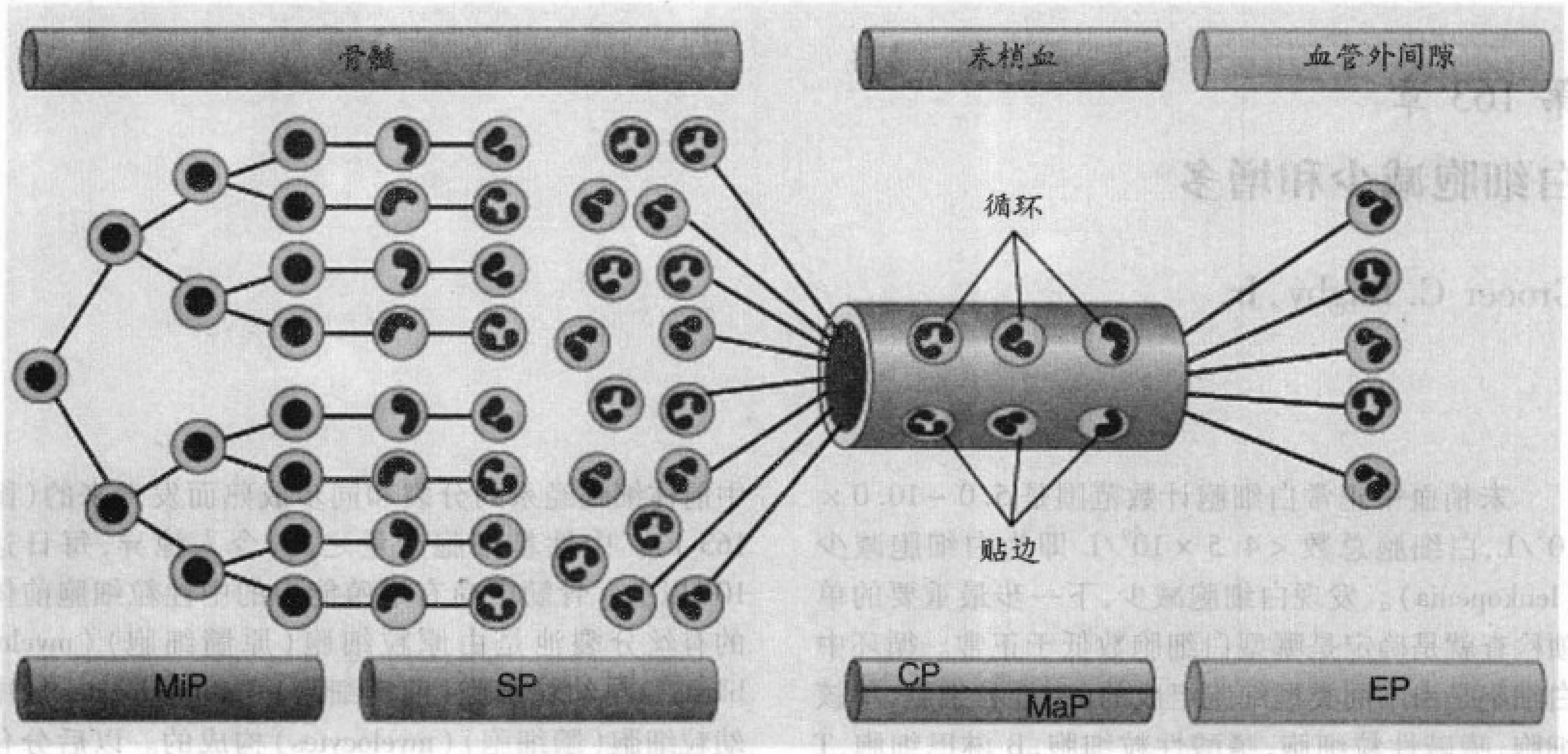



**图 163-1** 与中性粒细胞的生成和分布有关的三大区间：骨髓、末梢血液和血管外间隙。与红细胞不同，各种吞噬细胞主要都在血管外间隙发挥功能。因此临床医生要着重考虑的是：向此间隙发送的吞噬细胞是否足够。干细胞、定向祖细胞和形态已能识别的骨髓前体细胞增生、成熟，并在各种体液调节因子影响下分化，这些因子是控制中性粒细胞生成的粒细胞集落刺激因子（G-CSF）、控制单核细胞生成的巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）和控制嗜酸性粒细胞生成的白介素-5（IL-5）。增生是在有丝分裂池（MiP）中进行的。当细胞分化到中间成熟期即晚幼粒细胞时，即不再增生，而是继续分化为杆状和分叶中性粒细胞。这些细胞必要时虽也能离开骨髓（如急性细菌感染时），一般是以稳定状态在骨髓"储池"（SP）中停留约5日。此后中性粒细胞即进入血流。其中约半数细胞贴附于内皮细胞，是为"边缘池"（MaP）。未贴边细胞即"循环池"（CP）。中性粒细胞在末梢血中停留时间极为短暂，即进入大多数脏器的血管外区间，担任防御及废物清理工作（此过程涉及被袭微生物及其自身的破坏），否则亦将于1～2日内死亡。EP＝血管外池。

的功能衰竭，可能是对造血祖细胞和干细胞或造血微环境中细胞的直接损伤。无论哪种类型的损伤，骨髓中所含造血细胞数都低于正常，或因造血细胞成熟缺陷而使形态学异常的造血细胞数量正常或增多。这种中性粒细胞缺乏都常伴有血小板和红细胞的数量异常。

很多疾病都能伤害骨髓，但最常见的还是药物性损害（表163-1）。抗肿瘤药和免疫抑制药一般用药目的就是对增生性细胞群体（如瘤细胞）进行损伤的，因此一般都有骨髓抑制毒性，也是可以预测的，因为毒性作用大小直接与剂量相关。有些药物一般并无骨髓抑制作用，多数病人都耐受良好，有时亦可发生骨髓损伤，或使末梢血中性粒细胞破坏。这些特应性药物反应（idiosyncratic drug-induced reaction）可能由于药物的直接细胞毒性作用，也可能由于某种免疫机制而使：（1）中性粒细胞在抗中性粒细胞抗体作用下，在髓外遭致破坏（如青霉素类）；（2）骨髓受到损伤（如普鲁卡因胺、氯霉素、氨苯砜、妥卡尼等）。

放射（第19章）能引起急性自限性骨髓损伤和慢性骨髓衰竭。慢性放射性损伤亦可在较后时间发生骨髓增生不良（myelodysplasia）和非淋巴细胞性白血病，二者皆可以中性粒细胞减少出现。苯中毒亦可致急性或慢性中性粒细胞减少；像放射性骨髓衰竭一样，发生急性非淋巴细胞性白血病的风险也很高。

免疫机制诱导的骨髓衰竭，可能由于自体抗体作用，或为T淋巴细胞抑制骨髓前体细胞的生长。除获得性再生障碍性贫血（常为免疫机制所致；第174章）外，免疫性中性粒细胞减少病人大多同时伴有风湿或自身免疫病。只有中性粒细胞减少而红细胞及血小板仍正常的病人，尤易偕发。骨髓本身感染罕见，一般也不致发生中性粒细胞减少。但也有例外，如分枝杆菌感染（特别是结核分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌感染；第341章，第342章）和某些病毒感染时。

异常细胞侵入骨髓，可致中性粒细胞减少。肺（第198章）、乳腺（第204章）、前列腺（第207章）和胃癌（第199章）像恶性造血病变一样，也能占据足够骨髓空间而使骨髓造血功能全面衰竭。同样，某些

## 骨　　髓

### 骨髓区异常

1. 骨髓损伤
   - A. 药物
     - 细胞毒和非细胞毒性
   - B. 放射
   - C. 化学品
     - 苯,DDT,二硝基酚,砷,铋,一氧化二氮
   - D. 某些先天性和遗传性中性粒细胞减少
   - E. 免疫性(主要见于风湿症时)
     - 细胞毒性T细胞性(T)
     - 抗体性(Ab)
     - T与Ab性
   - F. 感染
     - 病毒性(肝炎,细小病毒性,艾滋病性)
   - G. 骨髓置换(浸润性病变)
     - 恶性瘤(肺、乳腺、前列腺、胃、淋巴瘤、淋巴性白血病)
     - 纤维化
     - 特发性骨髓外化生
     - 长期真性红细胞增多症
     - 慢性粒细胞性白血病
     - 放射损伤
     - 长期应用细胞毒性药物
     - 治疗所致损伤
     - 急性巨核细胞性白血病
2. 成熟缺陷
   - A. 获得性
     - 叶酸缺乏
     - 维生素$B_{12}$缺乏
   - B. 肿瘤及其他克隆病
     - 先天性中性粒细胞减少
     - 急性非淋巴细胞性白血病
     - 骨髓增生异常综合征
     - 阵发性睡眠性血红蛋白尿

## 末　梢　血

### 末梢血区异常

1. 中性粒细胞由循环转移至边缘池(即假中性粒细胞减少)
   - A. 遗传或体质性良性假中性粒细胞减少
   - B. 获得性
     - 急性:严重细菌感染,常见于内毒素血症时
     - 慢性:蛋白－热量性营养不良,疟疾
2. 血管内隔离
   - A. 隔离于肺(补体性白细胞凝集)
   - B. 隔离于脾(脾功能亢进)

## 血　管　外

### 血管外区异常

1. 利用增加
   - A. 严重细菌、真菌、病毒、立克次体感染
   - B. 过敏性

**图163-2**　中性粒细胞减少按各区相关病理生理机制列举。临床检查应先确定中性粒细胞减少可能发生在哪一病理生理环节。中性粒细胞生成减少病人的诊疗途径,与中性粒细胞生成正常而向血管外区发送速率亦称正常或因急性感染而适度增加的中性粒细胞减少病人是完全不同的。

骨髓增生性疾病和白血病时,骨髓中成纤维细胞亦可大肆繁殖而使骨髓衰竭(图163-2)。这种骨髓功能全面失常几乎都会造成中性粒细胞缺乏和贫血,血小板计数则不一,特别是伴有骨髓纤维变性(myelofibrosis)的综合征时。

功能性骨髓衰竭时,骨髓中虽充满粒细胞前体,

但其成熟则已停顿。如叶酸及维生素 $B_{12}$ 缺乏时，大量形态学异常的粒细胞前体未能正常成熟，并因维生素缺乏状态对核复制的影响而在骨髓内迅速死亡（第 175 章）。骨髓细胞含量虽多，但却是特定细胞的充斥，这些细胞的细胞核与细胞质成熟不同步，如核甚原始而胞质已高度分化（巨幼细胞性改变的特征）。原始细胞群中造血活动虽极活跃，但在最终把已分化细胞发放进入血流的环节上则无能为力，故为"无效造血"（ineffective hematopoiesis）。有些先天性中性粒细胞减少也是成熟异常所致，如非淋巴细胞性白血病（non-lymphocytic leukemia），骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome）、阵发性睡眠性血红蛋白尿（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria）等。

### 末梢血区异常

末梢血区紊乱是由于循环池与边缘池相互转移的失调（图 163-1，图 163-2）。如有一种假中性粒细胞减少（pseudoneutropenia），中性粒细胞产生和利用都是正常的，只是边缘池数量扩大，循环池则相应减小。这些贴边细胞虽未能被细胞计数器所点计，但仍能向感染处迁移，故除非中性粒细胞尚有功能失常，感染风险不致增高。获得性假中性粒细胞减少常为系统性感染时的急性或亚急性反应所致，其他区间一般亦伴有急性改变（图 163-3）；感染获得适当治疗或自行消退后即不复有。还有一种真正人为的假中性粒细胞减少，是 EDTA（全血细胞计数管中抗凝剂）促使中性粒细胞聚集所致，如在血样中加卡那霉素，即可消除。

**表 163-1**

**可使中性粒细胞减少的药物**

| 药物类别 | 药物 |
|---|---|
| 抗心律失常药 | 妥卡尼，普鲁卡因酰胺，普萘洛乐，喹尼丁 |
| 抗生素 | 氯霉素，青霉素类，磺胺药，对氨基水杨酸（PAS），利福平，万古霉素，异烟肼，呋喃妥因 |
| 抗疟药 | 氨苯砜，奎宁，乙胺嘧啶 |
| 抗惊厥药 | 苯妥英，美芬妥英，三甲双酮，乙琥胺，卡马西平 |
| 降血糖药 | 甲苯磺丁脲，氯磺丙脲 |
| 抗组胺药 | 西米替丁，溴苯那敏，曲吡那敏 |
| 降压药 | 甲基多巴，卡托普利 |
| 抗炎药 | 氨基比林，保泰松，金剂，布洛芬，吲哚美辛 |
| 抗甲状腺药 | 丙硫氧嘧啶，甲巯咪唑 |
| 利尿剂 | 乙酰唑胺，氢氯噻嗪，氯噻酮 |
| 吩噻嗪类 | 氯丙嗪，丙嗪，丙氯拉嗪 |
| 免疫抑制剂 | 抗代谢药 |
| 胞毒性药物 | 烷化剂，抗代谢药，蒽环素类，长春花碱，顺铂，羟脲，放线菌素 D |
| 其他药物 | 重组干扰素，别嘌呤，乙醇，左咪唑，青霉胺，齐多夫定，链激酶，卡马西平，氯氮平 |

### 血管外区的需要

中性粒细胞及其前体对外部事件的回应是在高度调控下进行的。最常见的如对感染的回应。中性粒细胞对感染的回应是由各种造血生长因子（hematopoietic growth factors）、黏附分子（adhesion molecules）和白介素（interleukins）调控的，包括两种粒细胞生成因子、粒细胞－巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）和粒细胞集落刺激因子（G-SCF）以及一种重要趋化因子白介素-8（IL-8）。这些因子连同诱导粒细胞生成因子合成和释出的 IL-1 及肿瘤坏死因子-α（TNF-α），促使：(1) 有丝分裂区中性粒细胞生成速率立即提高，此反应是由细胞和体液相互作用的复杂网络介导的；(2) 中性粒细胞由骨髓储池提早释出，进入末梢血池；(3) 末梢血池的中性粒细胞外迁速率加快，奔赴组织；(4) 中性粒细胞的吞噬和杀菌作用增强。血管外区在中性粒细胞需求增高的情况下，偶可出现中性粒细胞暂时减少的现象，特别是在急性严重感染时（图 163-3）。这类患者由于感染区对中性粒细胞需求急迫，大量中性粒细胞由骨髓释出，致使粒细胞的祖细胞增生活动未及提高以事补偿时，骨髓储备即已枯竭。这种中性粒细胞减少，在伤寒沙门菌病（第 324 章）时即不少见，急性期白细胞常减少。这样的患者短期内（有时可达 5～6 日）感染组织形同中性粒细胞奔赴的深渊。不过即使在这种情况下，一般不出数日，中性粒细胞数仍能充分提升至正常水平以上，因为只要骨髓功能完全正常，骨髓回应感染性事件是极为有效的，对中性粒细胞的需求几不可能超逾分裂池的补偿能力。但在自身免疫性中性粒细胞减少和脾功能亢进时，中性粒细胞的消耗可能超出骨髓增生能力。

## 临床表现

中性粒细胞减少可以作为很多系统性疾病的征象出现(图163-2),并可成为临床的主要症候。很多中性粒细胞减少病人皆无症状,这种情况最常见于中性粒细胞计数 $>1.0\times10^9/L$ 时,或中性粒细胞减少为急性或暂时性时。如有症状,一般都是复发性(常甚严重)细菌感染,这是由于中性粒细胞在对微生物防御中具有关键作用(第181章)。

当末梢血中性粒细胞数 $<1.0\times10^9/L$ 时,细菌感染风险即稍增高,$<0.5\times10^9/L$ 时,则会明显增高。单核细胞对中性粒细胞减少的补偿程度,可使涉险情况有所改变。如有些严重先天性中性粒细胞减少病人,由于单核细胞的代偿性增多,使其临床历程非常缓和。由于额外获得的单核细胞对中性粒细胞缺乏的补偿作用,这些罕见病例很少发生细菌感染。肺、生殖泌尿系统、肠、口咽和皮肤等处,是中性粒细胞减少病人最常发生感染的部位。感染的细菌也是所在解剖部位的一般常见菌,但复发性感染和须作长期及反复抗菌治疗的病例,可能有非寻常微生物(往往是医院获得性的)进入并进而造成感染。因此中性粒细胞减少病人的感染,必须注意了解抗生素治疗史。

至关重要的是:必须认识到,中性粒细胞减少病人的感染常见症候常甚轻微或竟缺失,因为很多炎症反应都是中性粒细胞介导的。如中性粒细胞减少病人的严重细菌性肺炎,最初胸片所见浸润征象常甚轻微(有时要到3~4天后,症状充分暴露时,才能见到

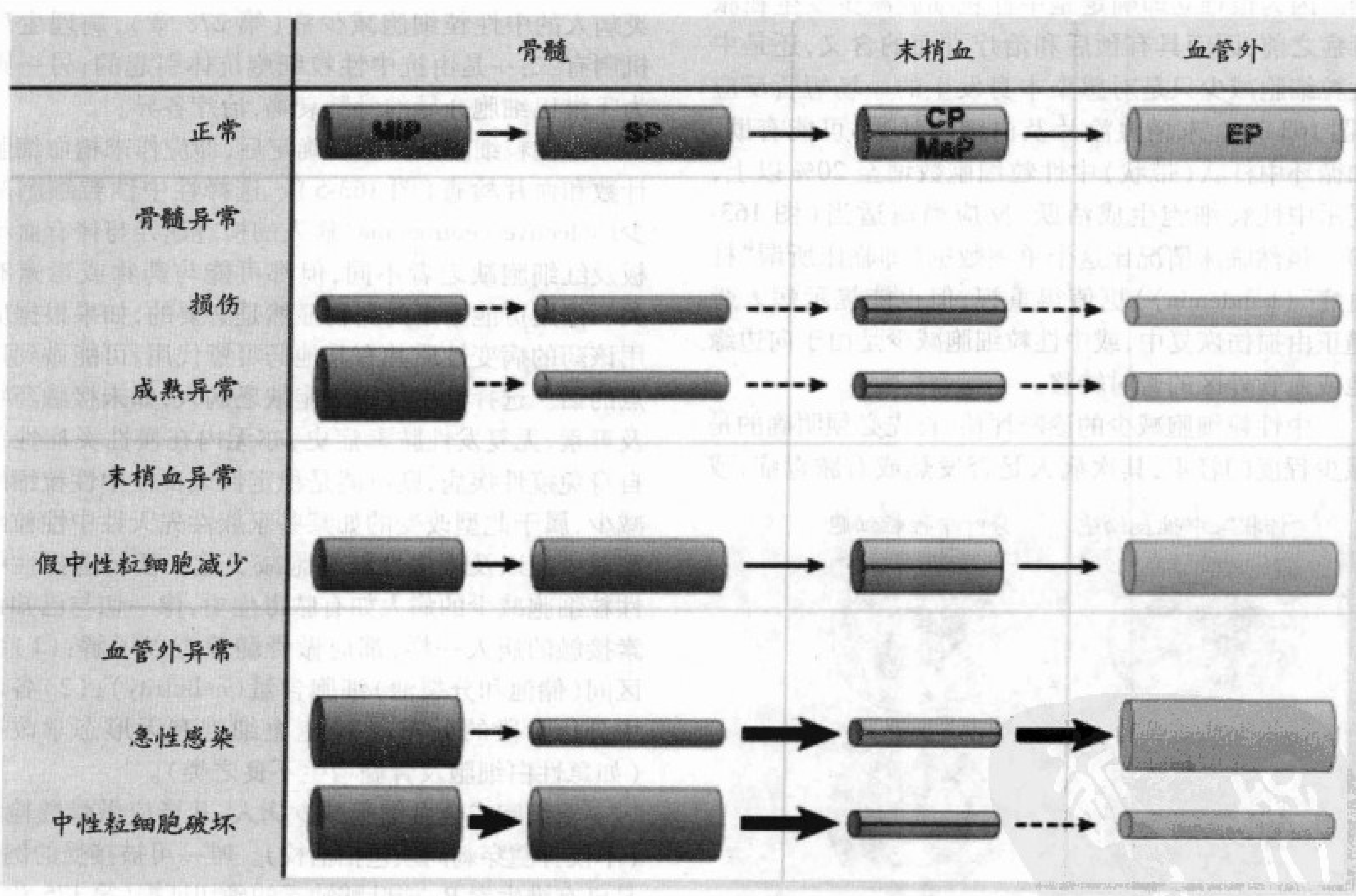



**图163-3** 中性粒细胞减少的病理生理机制。各区大小以圆柱大小表示。由一区间向另一区间发送的细胞相对数量(个体差异极大),则以箭头大小表示。区间流动是单向的。MiP = 有丝分裂池;SP = 储池;CP = 循环池;MaP = 边缘池;EP = 血管外池。注意各种情况时循环中的中性粒细胞池都很小,其他池量,则甚不一。骨髓损伤时,各池存量普遍减低。成熟障碍(如叶酸或维生素 $B_{12}$ 缺乏)时,未成熟的前体细胞数增加,故骨髓、血液和组织中的成熟中性粒细胞绝对数减少。假中性粒细胞减少的特征是循环中的中性粒细胞转入边缘池,但由于驰赴血管外间隙的细胞数一般仍属正常,故无感染风险增高之虞。急性感染时,血管外感染处对中性粒细胞需求急迫,在细胞含量丰厚(但未成熟)的有丝分裂区使储池恢复前,中性粒细胞储备量可能会有短暂缺失。这种中性粒细胞减少都很短暂,最常见于严重感染时,有些细菌(如伤寒杆菌)比其他细菌似更易诱发此型反应。此外,中性粒细胞破坏过多,也能造成中性粒细胞减少,但这种情况不是特别常见的,除非是感染人类免疫缺陷病毒(HIV)时。

浸润性改变),痰外观亦好而非脓痰;肾盂肾炎病人亦无脓尿;细菌性咽炎病人口咽亦未必有化脓性改变;皮肤严重细菌感染可能只表现为轻度皮肤发红而非疖肿。正常情况下可以充分局限的感染,中性粒细胞减少时则可迅速播散。因此中性粒细胞减少病人的感染不仅是个诊断问题,而且任何感染都更易在诊断时播散,所以基层医生初见患者时,病情表现常甚严重。

## 诊断

中性粒细胞减少的诊断评估,受减少程度和发生此症的临床情况影响。中性粒细胞计数 $<0.5\sim1.0\times10^9/L$ 的病人,必须进行认真检查。因发热或脓毒症而初次发现中性粒细胞减少,是一个非常棘手的问题。因为很难立即确定是中性粒细胞减少发生在脓毒症之前,因而具有预后和治疗方面的含义,还是中性粒细胞减少只是对感染本身发生的一场短暂反应(图 163-3)。末梢血涂片及白细胞计数,可能有助。如循环中杆状(带状)中性粒细胞数增至 20% 以上,提示中性粒细胞生成活跃,反应尚属适当(图 163-4)。虽然临床情况比这个单项数据(即临床所谓"杆血症"〈bandemia〉)更值得重视,但也能提示病人骨髓正由损伤恢复中,或中性粒细胞减少是由于向边缘池或血管外区的暂时转移。

中性粒细胞减少的诊断评估,首先必须明确的是减少程度的轻重,其次病人是否发热或有脓毒症,或

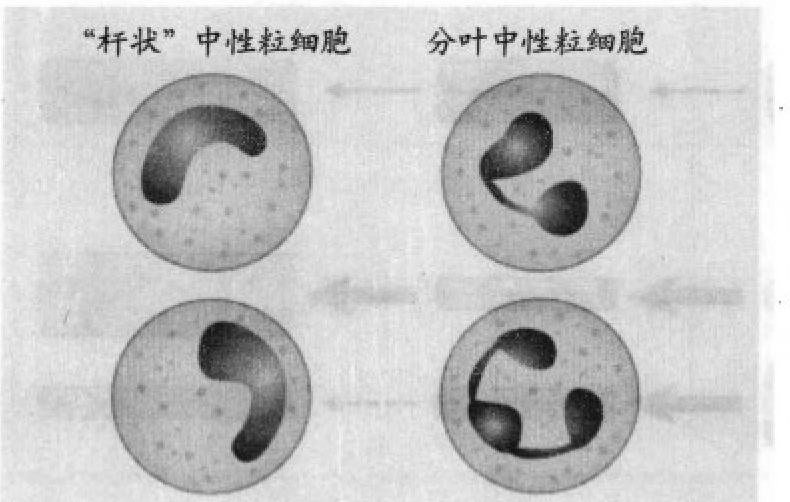



**图 163-4** 分叶形式的核是由细丝相连的,"杆状"("带状")核则无此细丝。它们是比分叶中性粒细胞更"年轻"的中性粒细胞。但留居骨髓的杆状细胞,终将分叶。正常情况下,杆状中性粒细胞只占循环中中性粒细胞总数的 4% 以下,杆状百分数 >6% ~7%,提示在粒细胞生成因子水平增高影响下,储池提早发放粒细胞,同时也提示外周组织正在消耗中性粒细胞。反之,如中性粒细胞减少是骨髓衰竭所致,杆状细胞增多则提示骨髓可能已初步进入恢复阶段。

二者兼有。脓毒症病人如中性粒细胞严重减少,应在完成适当培养后,**不待培养结果回报**,立即静脉注射抗生素进行治疗。这些初步重要问题取得回答后,再作进一步诊断评估(图 163-5):(1)鉴定病人可能接触过的一切药物与毒素(表 163-1);(2)尽可能确定中性粒细胞减少已历时多久(如查问病人是否有过白细胞计数正常的记录,何时取得的);(3)确定是否有复发性感染;(4)检查有无可能为其病因的任何系统性病变;(5)血细胞计数及血液和骨髓形态学检查,以确定最可能的病理生理机制(骨髓检查几不可少,除非根据简单血液分析,诊断即已明朗,如血清叶酸、高半胱氨酸、甲基丙二酸酯或维生素 $B_{12}$ 水平等)。有些病人诊断明确后,仍须从事专业骨髓检查(如剔除样本中 T 淋巴细胞前、后的祖细胞集落计数)。像 Felty 综合征就是人们熟知的类风湿性关节炎病人的中性粒细胞减少症(第 278 章),病理生理机制有二:一是由抗中性粒细胞抗体引起的;另一则为 T 淋巴细胞介导的骨髓衰竭,治疗各异。

中性粒细胞减少程度确定后,即应作末梢血细胞计数和血片检查(图 163-5)。选择性中性粒细胞减少(selective neutropenia)病人的检查途径与伴有血小板及红细胞缺乏者不同,但都可能与药物或毒素有关。停用可能肇事的药物显然是必要的,如果根据应用该药的病变性质并有其他药可资代用,可能做到这点的话。选择性中性粒细胞缺乏病人,如未接触药物及毒素,无复发性脓毒症史,亦无内在慢性炎症性或自身免疫性疾病,则可能是稳定性或良性中性粒细胞减少,属于此型改变的如某些家族性先天性中性粒细胞减少症以及假中性粒细胞减少症。任何选择性中性粒细胞减少的病人如有脓毒症史,像一切与已知毒素接触的病人一样,都应做骨髓检查以了解:(1)各区间(储池和分裂池)细胞含量(cellulrity);(2)各池中分化阶段的分布;(3)造血细胞有无形态学改变(如急性白细胞及骨髓增生不良之类)。

双细胞或全血细胞减少病人,几皆应做骨髓检查(不仅骨髓穿刺尚须包括活检)。唯一可被接受的例外是已有维生素 $B_{12}$ 或叶酸缺乏的确切证据(第 175 章)。

## 治疗

### 旨在提高中性粒细胞数的治疗

免疫抑制疗法(包括糖皮质激素,抗胸腺细胞球蛋白,环孢菌素,硫唑嘌呤等)对胞毒性 T 淋巴细胞所致骨髓衰竭,几皆能收到良好效果。中性粒细胞高

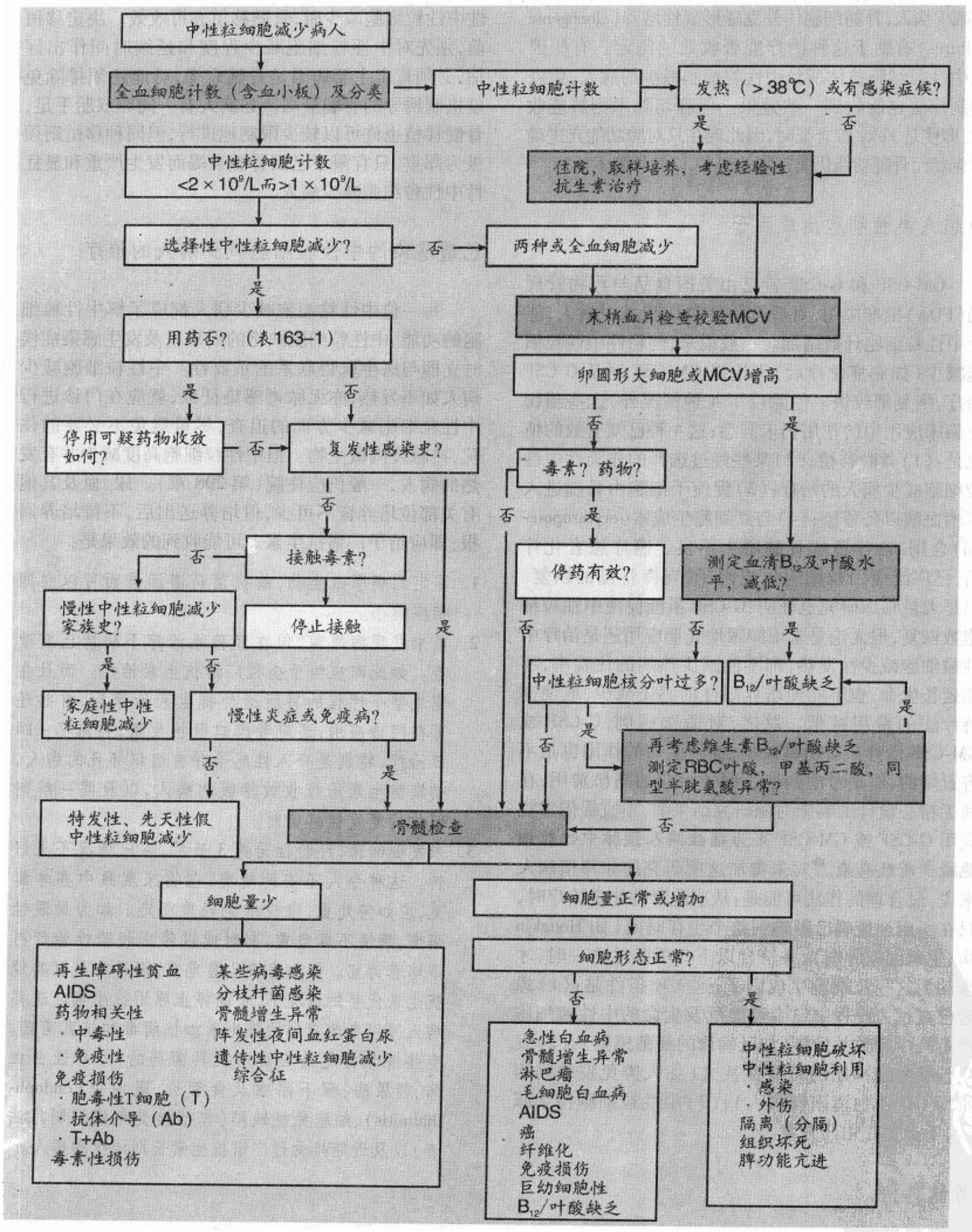



**图 163-5** 中性粒细胞减少病人的实用检查评估途径。诊断的基本原则是:严重中性粒细胞减少以及两种或全血细胞减少的病人,骨髓检查皆不可少,除非已作出以下诊断:(1)营养缺乏(叶酸或维生素 $B_{12}$ 缺乏);(2)药物或毒素性中性粒细胞减少,停止接触后即已恢复。AIDS = 获得性免疫缺陷综合征;MCV = 红细胞平均体积;RBC = 红细胞。

度减少病人，骨髓细胞体外克隆形成性培养（clonogenic cultures）有助于这种治疗能否收效的测定。有些因抗中性粒细胞抗体所致中性粒细胞减少的病人，免疫抑制疗法也能收到一些效果。但脾切除术则鲜能收效，即使是 Felty 综合征时，因此现在只对脾功能亢进确凿无疑而骨髓功能仍属正常的病人，以脾切除术治疗。

### 重组人类粒细胞生成因子

GM-CSF 和 G-CSF 皆已由美国食品与药物管理局（FDA）批准应用，对适选中性粒细胞减少病人，能使中性粒细胞计数增加。一般说来，药物性中性粒细胞减少（如癌症化疗后）无论以 GM-CSF 还是 G-CSF 治疗，恢复都较快。但除以下 4 种情况外，这些药物在临床应用中的作用仍未洞悉；这 4 种已知有效的情况是：（1）骨髓移植；（2）某些经过选择的先天性中性粒细胞减少病人的治疗；（3）促使干细胞由骨髓进入末梢血液以备移植；（4）与红细胞生成素（erythropoietin）合用，治疗适选骨髓增生不良。癌症患者化疗后，已广泛应用粒细胞生成因子，支持骨髓的恢复。但是大量临床研究也证明：G-CSF 虽能促使中性粒细胞数恢复，但无论是未雨绸缪地先期应用还是治疗中性粒细胞减少性发热，都不能减少热病的住院率，不能延长生命，也不能使培养阳性的感染减少，或使支持疗法的费用减低。总之，对适选病例，G-CSF 或 GM-CSF 治疗虽有明显效益，挽救生命的作用也是不容置疑的，但是考虑到生长因子治疗的高昂费用，在尚无精心设计的临床对照研究结果前，不宜提倡常规应用 G-CSF 或 GM-CSF 来**为癌症病人预防中性粒细胞减少所致感染。**❶对未参加这项研究的非移植病人来说，最合理的作法可能是：从事胞毒性化学治疗时，只在所用剂量确已影响到整个生存时间（如 Hodgkin 病、生殖细胞肿瘤），并符合以下 3 项条件之一时，才来动用这些粒细胞生成因子；这 3 项条件是：（1）患者已在过去疗程中发生可能危及生命的中性粒细胞严重减少所致并发症（如已确诊的细菌感染）；（2）发生长期骨髓抑制的可能性甚大（如人类免疫缺陷病毒即 HIV-1 血清阳性病人）；（3）中性粒细胞持续减少，干扰化疗用药方案。

### 骨髓移植

严重再生障碍性贫血（aplastic anemia）时，骨髓移植的治疗作用已被充分肯定（第 166 章，第 174 章）。其他骨髓衰竭如骨髓增生不良综合征和先天性中性粒细胞减少时，骨髓移植亦可收效。决定移植前，须先对中性粒细胞减少程度和延续时间作出评估，必须肯定主要病因是骨髓衰竭，可能还须排除免疫机制诱导的骨髓衰竭。如病人有一同卵双胎手足，骨髓移植也许可以较少限制地进行，但同种移植则须极为郑重，只宜限于已因骨髓衰竭而发生严重和显症性中性粒细胞减少病人。

### 已遭感染的中性粒细胞减少病人的治疗

每一位中性粒细胞减少病人都应了解中性粒细胞的功能、中性粒细胞缺乏的后果以及发生感染症候时立即与医生取得联系的重要性。中性粒细胞减少病人如不发热，亦无脓毒感染征象，就应在门诊进行中性粒细胞减少方面的追查，尽量避免不必要的住院，接触院内微生物。但中性粒细胞高度减少并有发热的病人，一般仍应住院（第 298 章）。尿、血及其他有关部位培养皆不可少，但培养送出后，不待培养回报，即应给予广谱抗生素。可能收到的效果是：

1. 鉴定到病原微生物，故抗菌药谱涵盖面可以立即相应缩小。
2. 虽未发现病原菌，但在经验性治疗下病情已有改善。如此即应给予全程广谱抗生素治疗。而且在完成整个疗程的胃肠道外抗生素治疗后，有些还可在门诊应用，还应考虑口服抗生素，再做 7～14 日治疗，特别是介入性感染并有组织坏死的病人，初期抗生素治疗收效徐缓的病人，以及同一解剖部位的复发性感染时。
3. 未发现细菌，经验性治疗 3 日后，临床情况不见好转。这种令人不安的情况，在临床实践中亦非鲜见，应如何处置，当视感染轻重而定。如为局限性病变，病情不算危重，有时或以停止经验性治疗再事培养为宜。但如病情已甚危重，则只有另以其他抗生素代替的情况下，才能停止原用抗生素。这类病人可以考虑启用的抗生素如抗病毒和抗真菌药。有些情况肯定是应加用抗真菌药的，如急性白血病、糖尿病、咽下困难及食管炎、眼内炎（endophthalmitis）、细胞免疫缺陷（包括接受免疫抑制疗法者）以及近期接受过广谱抗生素长期治疗的病人。

## 循环中其他吞噬细胞缺乏

单核细胞减少、嗜酸性粒细胞减少和嗜碱性粒细

胞减少,大多见于与中性粒细胞减少有关的骨髓衰竭时。但孤立性单核细胞减少极为罕见。考虑到正常生理情况下,单核-巨噬细胞功能的多样性和重要性,单核细胞生成完全衰竭持续9~10月以上(这是组织中巨噬细胞估计的生存期限),可能是难以存活的。

嗜酸性和嗜碱性粒细胞减少,临床比单核细胞减少常见,主要为应激时的再分布所致,如急性感染、播散性肿瘤和严重外伤(如烧伤)时。有些体液因素如糖皮质激素、前列腺素、肾上腺素等即在此时释出,而它们已知是可使嗜酸性粒细胞减少的。实际上,由于感染性病变时末梢血中嗜酸性粒细胞减少相当可靠,因此**细菌性感染病人如无嗜酸性粒细胞减少现象**,应考虑同时伴有肾上腺皮质功能不全及原发性骨髓增生异常综合征。

## 淋巴细胞减少

淋巴细胞的生成和流通甚难检测,因为:(1)T和B淋巴细胞复制的解剖部位甚多,包括淋巴结、脾、扁桃体和骨髓等处;(2)淋巴细胞离开某一区间后又能返回。变数如此之多,可知末梢血中淋巴细胞数调控的严密性,实足令人惊异;正常计数为$2\sim4\times10^9/L$,约20%为B淋巴细胞,70%为T淋巴细胞。淋巴细胞减少(lymphocytopenia)的定义是末梢血中淋巴细胞数$<1.5\times10^9/L$,但严重淋巴细胞减少时当在$0.7\times10^9/L$以下。

### 病因和发病机制

淋巴细胞减少有以下三个方面的改变:(1)淋巴细胞的生成;(2)淋巴细胞的流通;(3)淋巴细胞的丧失和破坏(表163-2)。

#### 淋巴细胞生成减少

当今世界淋巴细胞生成减少的最常见病因是蛋白-热量缺乏性营养不良(protein-calorie malnutrition)。营养不良者感染发生率高,与营养不良所致免疫麻痹(immune paresis,第228章)有关。放射(第19章)和免疫抑制剂(第119章)包括烷化剂和抗胸腺细胞球蛋白等,可因伤害祖细胞池、抑制分化较好细胞复制而导致淋巴细胞减少。有些因儿童时期癌症而接受激烈化疗的长期幸存者中,发现T细胞缺乏。还有多种先天性淋巴细胞减少性免疫缺陷状态,其中有些可使B淋巴细胞选择性缺乏,有些为T细胞性,有些则为T细胞和B细胞联合缺乏。这些病人的B或T淋巴细胞产生和成熟障碍原因不一,有些现仍不详,但很多则是由于淋巴细胞生成因子受体的灭活和突变。即使淋巴细胞并未减少,亦可由于淋巴细胞功能障碍或循环中淋巴细胞群体的某一组分的选择性缺乏而发生免疫缺陷。

有些病毒能引起淋巴细胞减少,其中有些是感染淋巴细胞而使之破坏。这些病毒如麻疹、脊灰、带状疱疹和HIV等。HIV虽不常引起淋巴细胞减少,但它能感染T细胞中的辅助性淋巴细胞($CD4^+$)亚群,

**表163-2**

| 淋巴细胞减少的病因 |
|---|
| **淋巴细胞生成异常** |
| 蛋白-热量缺乏性营养不良 |
| 放射 |
| 免疫抑制药 |
| 糖皮质激素 |
| 环孢菌素 |
| 先天性免疫缺陷状态 |
| Wiskott-Aldrich综合征 |
| Nezelof综合征 |
| 腺苷脱氨酶缺乏 |
| 病毒感染 |
| Hodgkin病 |
| 多发性骨髓瘤 |
| 广泛性肉芽肿性感染(分枝杆菌性,真菌性) |
| 胞毒性化学治疗 |
| 直接剂量相关性效应(如氟达拉滨) |
| 长期效应(如环磷酰胺) |
| 特应性药物反应(如奎宁) |
| **淋巴细胞流通异常** |
| 急性细菌或真菌感染 |
| 手术 |
| 外伤 |
| 出血 |
| 糖皮质激素治疗 |
| 病毒感染 |
| 广泛性肉芽肿性感染 |
| Hodgkin病 |
| **淋巴细胞破坏或丧失** |
| 病毒性感染(如人类免疫缺陷病毒) |
| 抗体性淋巴细胞破坏 |
| 失蛋白性肠病 |
| 慢性右心衰竭 |
| 胸导管引流或破裂 |
| 体外循环 |
| 移植物抗宿主病 |

而使末梢循环中辅助性(CD4⁺)T细胞绝对数大为减少(第419章)。未治 Hodgkin 病患者,有时亦有淋巴细胞减少,特别是本病后期和组织学亚型最差(第194章)的病例。

### 淋巴细胞流通异常

淋巴细胞流通上的再分配甚为常见,一般都是针对各种应激事项而作出的暂时性反应,如细菌感染、手术、外伤、出血等情况时。这些反应可能都是内源性糖皮质激素水平增高介导的,可使循环中B和T淋巴细胞迅速减少。住院病人的淋巴细胞减少,糖皮质激素治疗是仅次于细菌或真菌感染及手术而居第三位的最常见原因(第31章)。此种皮质类固醇的淋巴细胞减少反应是由于淋巴细胞自末梢血区的自限性撤离。淋巴细胞数一般可在24~48小时内恢复正常。因此内源性类固醇作用所致淋巴细胞暂时减少,不致伴有免疫学功能缺陷。有些病毒也能与淋巴细胞群结合,使其离开血液而向他处转移。

广泛性肉芽肿性病变时,已发现持续较久的淋巴细胞减少,可能是多因素造成的,既有生成抑制又有流通方面的改变。这类病变的患者往往是很难治疗的。在日常工作中,要确定感染和淋巴细胞减少之间的因果关系,可能亦非易事,因为正反两种情况都很易发生,像获得性免疫缺陷综合征病人中,分枝杆菌感染就甚常见。

### 淋巴细胞破坏增多

病毒感染和抗淋巴细胞抗体都能使淋巴细胞的破坏增多,特别是对自身免疫和风湿病患者而言。淋巴细胞高密度流通区的结构缺陷(如经胸导管瘘)亦可造成活淋巴细胞的丧失,而使末梢血中T细胞和B细胞数减少。失蛋白性肠病、严重心衰和原发性肠或肠淋巴管病时,淋巴细胞亦可由肠淋巴管流失(表163-2)。

## 临床征象和诊断

淋巴细胞减少本身没有特异性临床症候。是否有免疫学缺陷证症候出现,决定于病理生理、病程长短、主要受累的淋巴细胞类型、淋巴结组织是否完好以及细胞或体液免疫功能所受干扰程度。因此除非临床情况显然是一种可能暂时发生淋巴细胞减少的病变,诊断上就应包括对免疫器官完整性的综合评估。循环中尚存淋巴细胞的亚群应进行定量,包括B细胞、辅助性T细胞(CD4⁺)和胞毒性-抑制性T细胞(CD8⁺)等。此外,还应对血清免疫球蛋白进行定量测定,并通过系列皮试以检测细胞免疫缺陷之有无。

## 治疗

由于淋巴细胞减少一般都是内在的基础病变引起的,因此首先要注意的是确定该病性质,并予相应治疗。淋巴细胞减少病人如伴有低丙种球蛋白血症(hypogammaglobulinemia),则静脉注射免疫球蛋白受惠甚大,常可使感染性病变的发生减少。但严重细胞免疫缺陷的治疗尚在实验阶段。有人报道输入同种骨髓、胎肝或胸腺上皮细胞有效。有些综合征今后可望由基因疗法收到效果。

# 白细胞增多和类白血病反应

循环中白细胞包括中性粒细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和淋巴细胞(含T细胞、B细胞和自然杀伤细胞)。在不同刺激下,任何一型或所有这些类型的白细胞数量都能增高到异常水平。各型白细胞都是在骨髓生成的(淋巴细胞是在淋巴结、脾和胸腺中产生),各有特定生长因子促发其事,有些淋巴细胞还可在抗原刺激下生成。**白细胞增多**(leukocytosis)是指白细胞总数 $>11.0\times10^9/L$,是临床一项常用并有重要诊断意义的指标。一旦发现白细胞增多,首先须做白细胞分类,以确定是哪种白细胞增多。像**中性粒细胞增多**(中性粒细胞增多性白细胞增多)、单核细胞增多、淋巴细胞增多、嗜酸性粒细胞增多、嗜碱性粒细胞增多等,都各有特定诊断含义。

白细胞增多是急性病时的常见改变。白细胞数 $>25\sim30\times10^9/L$,有时即称**类白血病反应**(leukemoid reaction)。通常它是感染或外伤时健康骨髓回应辅助细胞(淋巴细胞、巨噬细胞和基质细胞)释出细胞因子(cytokines)而作出的反应。类白血病反应与**幼白红细胞征**(leukoerythroblastosis)不是同义语,后者是指循环中有不成熟白细胞和带核红细胞出现,而与白细胞总数无关。幼白红细胞征虽不像类白血病反应常见,但却常反映骨髓功能严重失常,特别是发生

**表 163-3**

**幼白红细胞增多的病因**

**骨髓正常时**
- 严重急性溶血性贫血
- 脾功能减低病人的急性感染

**骨髓异常时**
- 骨髓浸润
- 转移癌(如肺、乳腺、前列腺、胃癌等)
- 血癌
  - 急性白血病
  - 多发性骨髓瘤
  - 慢性骨髓增生病(如骨髓生化、慢性粒细胞性白血病)
  - 淋巴瘤
- 肉芽肿
  - 分枝杆菌感染
  - 真菌病

**其他病变**
- 骨硬化症
- Gaucher 病
- 淀粉样变
- Paget 骨病
- 组织严重缺氧
- 多处骨折

在成人患者时(表 163-3)。因此发现幼白红细胞征即为进行骨髓穿刺和活检的明确指征,除非临床情况已可明确为急性严重溶血性贫血、脾功能减低者的脓毒症或伴有多处骨折的急性重大外伤。

## 中性粒细胞增多

### 病理生理

骨髓有丝分裂池(MiP)(图 163-6)中,中性粒细胞数量主要受造血生长因子影响,其中对中性粒细胞系最具特异性的是粒细胞生长因子G-CSF。G-CSF不仅促使粒细胞的前体细胞生长和分化,还能使中性粒细胞活化,提高其对吞噬物的杀伤力。巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF;单核吞噬细胞的生长因子)和IL-5(嗜酸性粒细胞生长因子)也是如此。

骨髓储池即使没有 MiP 支持,亦能为末梢血提供中性粒细胞使之保持稳定约 5 日。在各种生理性

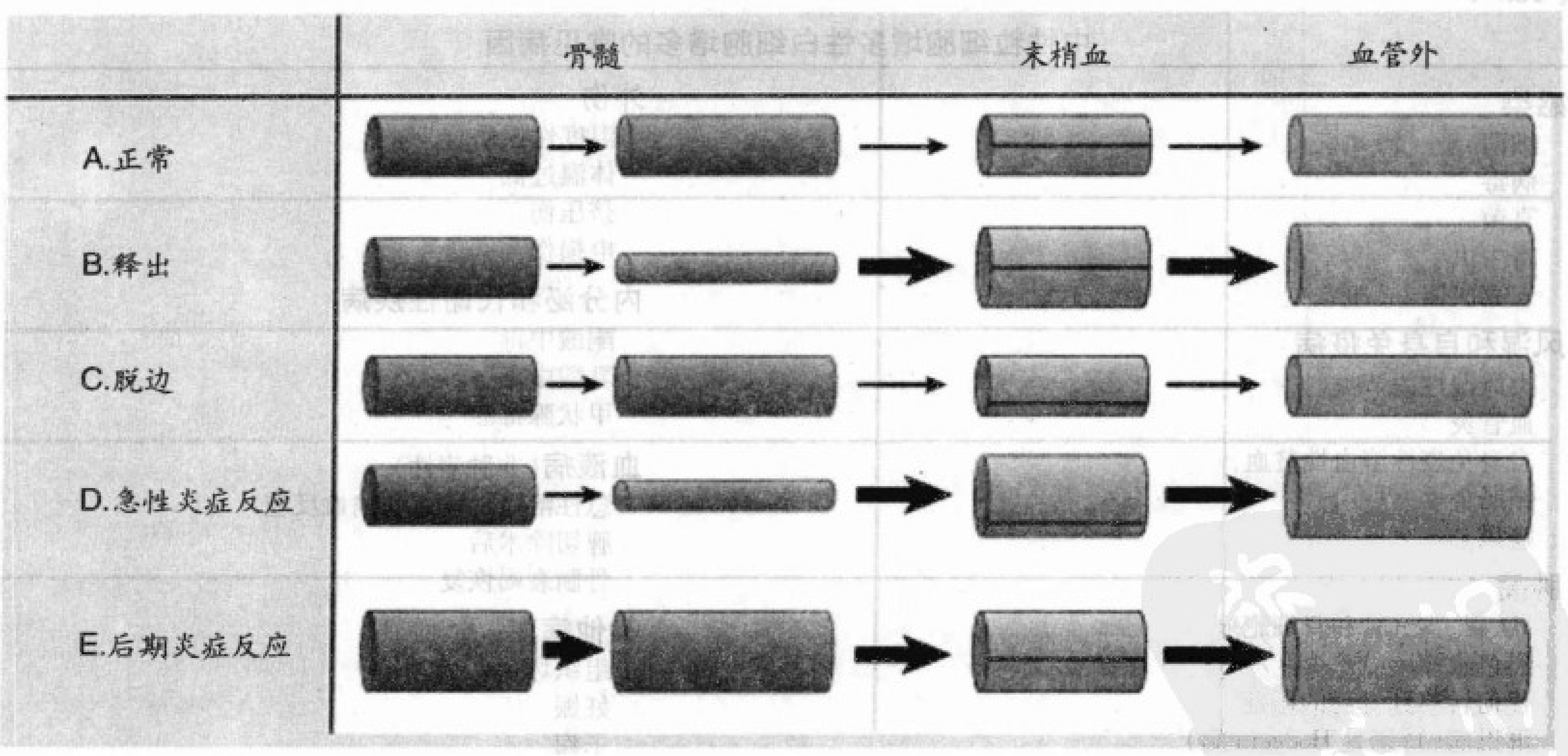



**图 163-6** 中性粒细胞增多的病理生理机制。A,本图中某一区间的大小以圆柱形"池"的相对大小表示。离开某池转入另池的细胞绝对数以二池间箭头大小表示。MiP = 中性粒细胞前体的有丝分裂池;SP = 中性粒细胞储池;CP = 循环中粒细胞池;MaP = 边缘池;EP = 血管外池。注意在所有情况下循环中的中性粒细胞池都是大的(中性粒细胞增多时必然如此),但其他池的大小则都是可变的。B,各种应激情况(如感染)时,储池中的粒细胞即可释出,也许是由糖皮质激素或粒细胞生成因子 G-CSF 和 GM-CSF 介导的。C,中性粒细胞由边缘池进入循环池,亦可使循环池中的中性粒细胞增多。应用肾上腺素一般皆可引起"脱边"反应。感染时发生的也是这种反应,但其他池一般也会发生动态改变。D,大多数细菌感染和其他炎症性病变时,由于血管外感染处对中性粒细胞的需要,在储池释出中性粒细胞的同时,还会发生脱边反应。E,炎症反应的较后期,由于造血生长因子在炎症刺激下的释出,可使分裂池增殖数日,从而使各池中性粒细胞含量皆可增加,向组织中发送的中性粒细胞数亦达顶峰。

应激因素包括内源性糖皮质激素作用下，中性粒细胞由储池释出，进入循环池（图 163-6B）。正常情况下，外周中性粒细胞的循环池和边缘池各居其半。因此中性粒细胞由边缘池向循环池转移，可使中性粒细胞增多，此即中性粒细胞的"脱边"（demargination）（图 163-6C）。此反应可以很快发生，注射肾上腺素和糖皮质激素亦可促成。急性炎症性病变时，储池释出和脱边往往是同时发生的（图 163-6D）。

中性粒细胞增多是临床最常见的一种白细胞增多。它是由于控制此型细胞生成与流通的因子包括 G-CSF 和促使 G-CSF 分裂的因子如 IL-3 和青灰因子（steel factor，SF）的释出而发生的。这些因子是骨髓中辅助细胞的复杂网络产生的，包括单核吞噬细胞、微血管内皮细胞、成纤维细胞和淋巴细胞等。这些产生生长因子的细胞对急性炎症性病变作出的反应就是增加至关重要的集落刺激因子（CSF）的生成。CSF 促使粒系祖细胞复制，从而使中性粒细胞储池扩大，进而发生中性粒细胞增多（图 163-6E）。在感染及其诱导的细胞因子和黏附分子作用下，中性粒细胞在骨髓中分裂和后分裂池中的通过时间（transit time）比未感染时短，致有未成熟中性粒细胞（杆状和晚幼粒细胞）由储池释出。这种新发生的高水平生产，一直要持续到炎症消失。

## 病因

中性粒细胞增多（$>7.5\times10^9/L$）是临床常见现象，通常都是对急性或亚急性感染作出的炎症反应（图 163-8；表 163-4）。发现中性粒细胞增多，应立即追索病因。通常这样的追索都涉及周密病史和体检，以及一些费用低廉的实验室检查（具体项目视体检情况而定），因为大多数病例的病因都是昭然若揭的，不难证实为活动性感染性病变。

在无急性炎症性反应或病变情况下发生的中性瘤，癌细胞可能不当地表达某些为粒细胞生成因子（G-CSF 或 IL-5）编码的基因；（3）慢性骨髓增生性疾病，如慢性粒细胞性白血病，特发性骨髓外化生（agnogenic myloidmetaplasia）、特发性血小板增多和

**表 163-4**

**中性粒细胞增多性白细胞增多的常见病因**

| | |
|---|---|
| **感染** | **外伤** |
| 细菌 | 温度性损伤 |
| 病毒 | 体温过低 |
| 真菌 | 挤压伤 |
| 寄生虫 | 电损伤 |
| 立克次体 | **内分泌和代谢性疾病** |
| **风湿和自身免疫病** | 酮酸中毒 |
| 类风湿性关节炎 | 乳酸中毒 |
| 血管炎 | 甲状腺毒症 |
| 自身免疫性溶血性贫血 | **血液病**（非肿瘤性） |
| 结肠炎 | 急性溶血性贫血和输血反应 |
| 痛风 | 脾切除术后 |
| **肿瘤** | 骨髓衰竭恢复 |
| 胰、胃、支气管和肾细胞癌 | **其他病变** |
| 黑色素瘤 | 组织坏死 |
| 任何转移到骨髓的癌症 | 妊娠 |
| 淋巴瘤（特别是 Hodgkin 病） | 子痫 |
| 慢性骨髓增生性病变（慢性粒细胞性白血病，特发性骨髓外化生，特发性血小板增多，真性红细胞增多） | 剥脱性皮炎 |
| 骨髓发育异常和急性白血病 | 缺氧 |
| **化学因素** | **药物** |
| 汞中毒 | 皮质类固醇 |
| 毒液（爬行类动物、昆虫、水母） | 锂剂 |
| 乙二醇（甘醇） | 肾上腺素 |
| 组胺 | 粒细胞集落刺激因子（G-CSF） |
| | 粒细胞－巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF） |

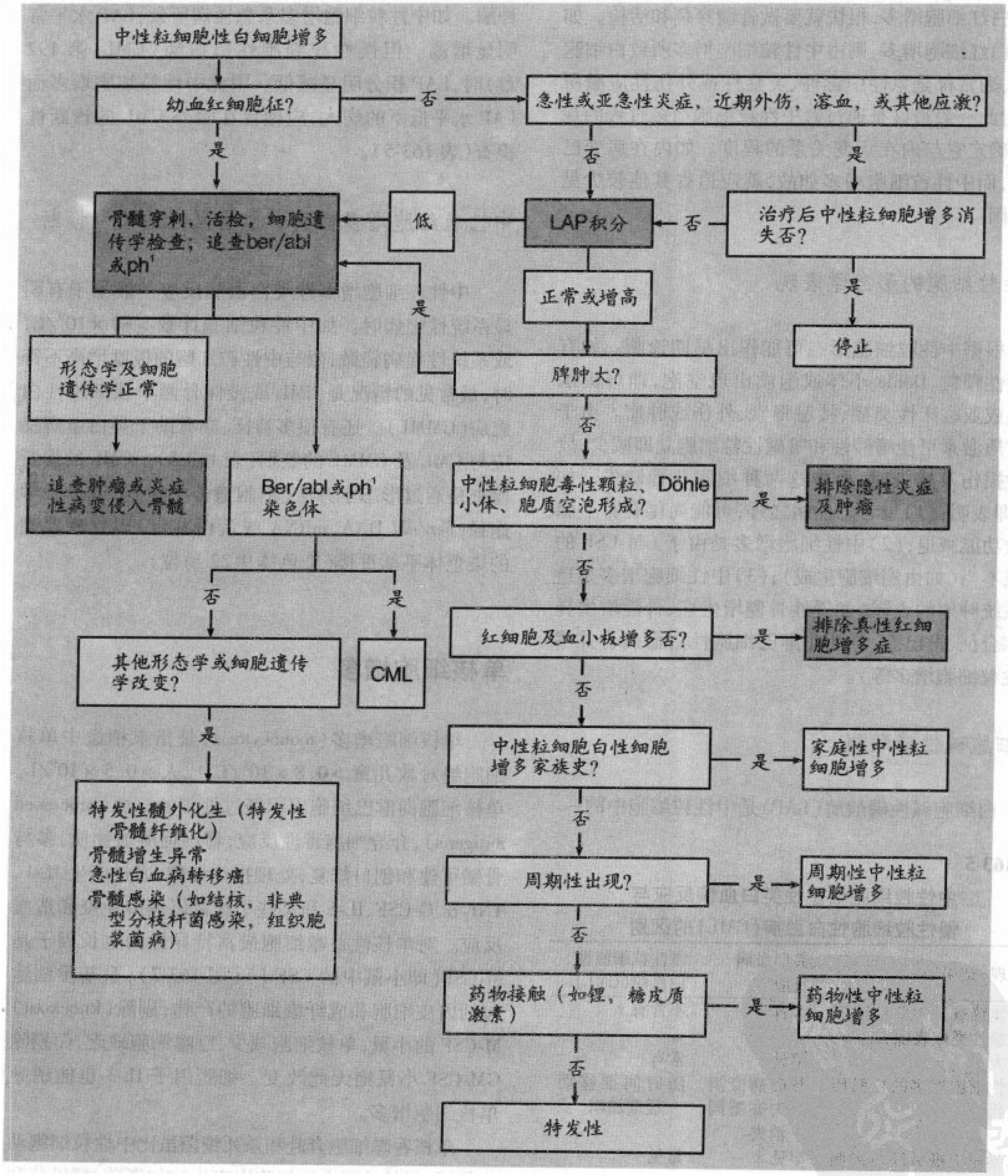



**图 163-7 中性粒细胞性白细胞增多病人的检查。** bcr/abl = c-*abl* 基因从 9 号染色体易位至染色体 22q 上的 *bcr* 基因。CML = 慢性粒细胞性白血病；LAP = 白细胞碱性磷酸酶；Ph[1] = 费城染色体。

真性粒细胞增多，应作以下 3 方面考虑：(1) 化学效应，如糖皮质激素、氯化锂、肾上腺素等作用；(2) 恶性肿红细胞增多(polycythemia vera)等。

## 诊断

中性粒细胞增多病人的诊断途径(图 163-7)，如

系幼白红细胞增多,很快就要做骨髓穿刺和活检。如非幼白红细胞增多,则由中性粒细胞增多所致白细胞增多,通常都是急性中毒性、炎症性或外伤性应激所致,对此一般最好是通过对中性粒细胞增多过程的观察以确定它与内在病变关系的程度。如内在病变已消失,而中性粒细胞增多如故,就应追查其他较少见的病因。

### 中性粒细胞的形态学表现

根据中性粒细胞形态可能作出早期诊断。如有中毒性颗粒、Döhle 小体或胞质出现空泡,即可提示明显或亚临床性炎症、接触毒素、外伤或肿瘤。由于糖皮质激素可使嗜酸性和嗜碱性粒细胞立即减少,故急性损伤及感染时,血中这两种细胞几皆缺失。如有,即表明:(1)患者急性病之外,可能尚伴有肾上腺皮质功能减退;(2)中性细胞增多是由于 GM-CSF 的生成不当(如由癌细胞生成);(3)中性细胞增多是造血系统肿瘤的表征(如慢性骨髓增生症、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、急性非淋巴细胞性白血病合并嗜酸性粒细胞增多等)。

### 白细胞碱性磷酸酶

白细胞碱性磷酸酶(LAP)是中性粒细胞中的一种酶。如中性粒细胞增多系急性病所致,LAP 水平常明显增高。但慢性粒细胞性白血病(CML;第 192 章)时,LAP 积分明显减低。因此中性粒细胞增多而 LAP 水平低下的病人,应做旨在除外 CML 的诊断性检查(表 163-5)。

**表 163-5**

**中性粒细胞增多性类白血病反应与慢性粒细胞性白血病(CML)的区别**

| 发现(结果) | 类白血病反应 | 慢性粒细胞性白血病(CML) |
|---|---|---|
| 有发热或其他急性或亚急性炎症表现 | 常有* | 不常有 † |
| 脾大 | 罕见 | 常有 |
| 中性细胞增多的自然历程 | 基础病变消失亦随同消失 | 随时间推移而缓渐加剧 |
| 末梢血中嗜碱性粒细胞增多 | 罕见 ‡ | 常见 |
| LAP 积分 | 高 | 低 § |
| 费城染色体 | 无 | 常见(约 85%) |
| *bcr/abl* 易位 | 无 | 常见(约 90%) |

*某些癌症伴随的类白血病反应时例外。

†CML 病人亦可发生感染。分析这种可能性的时机是炎症性病变已消失而中性粒细胞仍增多。

‡急性变态反应和寄生虫病时例外。

§有些 CML 病人 LAP 评分可能正常,特别是在脾切除术后。

LAP = 白细胞碱性磷酸酶。

### 中性粒细胞增多性类白血病反应的鉴别诊断

中性粒细胞增多性类白血病反应一般见于有明显系统性疾病时。如中性粒细胞计数 $>80\times10^9/L$,或系统性疾病轻微,似与中性粒细胞的极度增高不符时,最常见的情况是 CML 或慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)。还有很多特征,亦有助于类白血病反应与 CML 及 CMML 的鉴别(表 163-5)。CML 的诊断检查是通过形态学方法(细胞遗传学检查)或分子学途径(*bcr/abl* DNA、mRNA 或蛋白鉴定)以发现典型的染色体平衡重排(染色体 9:22 易位)。

## 单核细胞增多

单核细胞增多(monocytosis)是指末梢血中单核细胞绝对数儿童 $>0.8\times10^9/L$,成人 $>0.5\times10^9/L$。单核细胞向淋巴细胞出示经过处理的抗原(processed antigens),介导细胞毒性反应,释出促凝血物质,参与骨髓重建和创口修复,处理损伤细胞,通过产生 IL-1、TNF-α、G-CSF、IL-6 和某些干扰素以调节免疫和造血反应。对单核性吞噬细胞最富特异性的生长因子是 M-CSF(即小鼠中的 CSF-1)(图 163-7),系基质细胞包括内皮细胞和成纤维细胞的产物,剔除(knockout)M-CSF 的小鼠,单核细胞减少,巨噬细胞缺乏,而剔除 GM-CSF 小鼠则无此改变。细胞因子 IL-3 也能诱导单核细胞增多。

单核吞噬细胞奔赴和杀死细菌虽比中性粒细胞动作徐缓,但其杀死专性细胞内寄生物如真菌、酵母菌和病毒的功效即使不是更强亦与中性粒细胞不相上下。此外,单核吞噬细胞还积极参与各种类型的肉芽肿性炎症反应,故结核、梅毒、真菌感染、溃疡性和肉芽肿性结肠炎、结节病等病人,常有单核细胞增多(表 163-6)。Hodgkin 病和各种癌症时,单核细胞常有轻度增多。血中单核细胞高度增多最常见于造血系统恶性损害,如

急性和慢性骨髓单核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、幼年型慢性粒细胞性白血病等。

## 嗜酸性粒细胞增多

末梢血中嗜酸性粒细胞数 $>0.4\times10^9/L$ 即为嗜酸性粒细胞增多性白细胞增多(eosinophilic leukocytosis;eosinophilia)(第184章)。嗜酸性粒细胞是骨髓中祖细胞生成的,主要在IL-5影响下进行,这是一种对B淋巴细胞生长和分化亦有激发作用的蛋白。嗜酸性粒细胞不但能起吞噬细胞作用,而且在调节超敏反应时潜含毒性的肥大细胞脱颗粒中起到特别重要的作用。

表 163-6

**单核细胞增多的病因**

**感染**
- 结核病
- 布鲁菌病(波浪热)
- 心内膜炎
- 伤寒和副伤寒
- 梅毒
- 真菌感染
- 急性感染恢复期
- 原虫感染
- 病毒感染(如水痘)

**肿瘤**
- Hodgkin 病
- 癌(多种)
- 急性和慢性骨髓单核细胞性白血病
- 幼年型慢性骨髓单核细胞性白血病
- 急性单核细胞性白血病
- 骨髓增生异常
- 骨髓瘤和 Waldentröm 巨球蛋白血症
- 慢性淋巴细胞性白血病(罕见)

**胃肠病**
- 溃疡性结肠炎
- 肉芽肿性结肠炎
- 肝硬化

**结节病**

**药物反应**

**骨髓抑制恢复期**

**先天性中性粒细胞减少症**

表 163-7

**淋巴细胞增多的病因**

**高度增多**($>15\times10^9/L$)
- 传染性单核细胞增多症
- 百日咳
- 急性感染性淋巴细胞增多症
- 慢性淋巴细胞性白血病及其变异型
- 急性淋巴细胞性白血病

**中度增多**($<15\times10^9/L$)
- ***病毒感染***
  - 传染性单核细胞增多症
  - 麻疹
  - 水痘
  - 肝炎
  - 柯萨奇病毒
  - 腺病毒
  - 流行性腮腺炎
  - 巨细胞病毒
  - 人类免疫缺陷病毒1(HIV-1)(急性淋巴腺病)
- ***其他感染性病变***
  - 组织胞浆菌病
  - 布鲁菌病(波浪热)
  - 结核病
  - 伤寒
  - 梅毒(二期)
- ***肿瘤***
  - 癌
  - Hodgkin 病
  - 急性淋巴细胞性白血病(早期)
  - 慢性淋巴细胞性白血病
  - 胸腺瘤
- ***其他病变***
  - Graves 病
  - 药物反应(如四环素)

## 淋巴细胞增多

淋巴细胞增多(lymphocytosis)(表163-7)是指淋巴细胞数 $>5.0\times10^9/L$。如非典型淋巴细胞数在末梢血淋巴细胞总体中占20%以上,即为非典型性淋巴细胞增多。很多体液因子都能诱导T淋巴细胞(IL-2,IL-3,IL-7,IL-15)、自然杀伤细胞(IL-2,IL-12,IL-1)和B淋巴细胞(IL-10,IL-6,IL-5,IL-4,IL-7,IL-13,IL-14,IL-15)的生长。

### 诊断

轻至中度淋巴细胞增多(淋巴细胞数 $<12\times10^9/L$)

最常见于病毒感染，包括传染性单核细胞增多症（infectious mononucleosis）和病毒性肝炎。注意检查末梢血中淋巴细胞形态，有助于二者的鉴别。传染性单核细胞增多时，很多淋巴细胞很大，胞质丰厚，边缘如芭蕾裙裾样，这些都是"非典型"淋巴细胞特征，在本病过程中，约占淋巴细胞总数的20%以上（彩页7图163-8）。有趣的是：B淋巴细胞虽是病原物Epstein-Barr病毒（EB病毒）的攻击目标，但此病患者末梢血中却以T淋巴细胞为主体。这种以T细胞增生回应B细胞EB病毒，在清除B细胞受染群体上也有一定作用。从这种病毒潜含的致癌作用来看，这种反应也是很关键的。

急性细菌感染很少引起淋巴细胞增多。百日咳当为例外，此症几乎只见于儿童，有时淋巴细胞增多（可达$60 \times 10^9/L$）。病原菌（百日咳杆菌，*Bordetella pertussis*）所产特异性可溶因子可使实验动物淋巴细胞增多一事，已为人熟知约30年。也许除早期慢性淋巴细胞性白血病外，淋巴细胞增多特别是明显增多（$>12 \sim 15 \times 10^9/L$）的病人，反映基础病变的临床明显症候，大多来自淋巴造血系统以外的解剖部位。对那些没有一种或一种以上良性病变确切证据的病人，诊断检查只需通过组织学诊断以排除恶性病变。如淋巴细胞增多尚伴有幼白红细胞增多，末梢淋巴细胞为幼稚型（原始淋巴细胞，lymphoblasts），无急性或亚急性感染症候而淋巴细胞持续增多，即须做骨髓穿刺及活检。

应以界定的膜内在蛋白（integral menbrane proteins）单克隆抗体做免疫表型测定（immunophenotyping）（"淋巴细胞标志物"，lymphocyte markers）。此举不仅能为某一淋巴细胞型的优势（dominance）和分化阶段提供正面或否定依据，而且通过对免疫球蛋白轻链的分析，还能确定循环中B淋巴细胞是否为单一克隆（因而可能是肿瘤性）。

## A级论证文献


❶Rusthoven J, Bramwell V, Stephenson B, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for the treatment of cancer. Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative CPG 12-2, 2002. (http://www.ccopebc.ca/guidelines/sys/cpg12_f.html).
粒细胞集落刺激因子在接受骨髓抑制治疗的癌症病人中的应用。


## 推荐阅读


Basu S, Hodgson G, Katz M, Dann AR. Evaluation of role of G-CSF in the production, survival and release of neutrophils from bone marrow into circulation. Blood, 2002; 100: 854-861.
复习粒细胞分化的调控环节，讨论G-CSF对中性粒细胞在骨髓中的产生、生存和向循环投放的作用。

Berghsmans T, Paesmans M, Lafitte J, et al. Therapeautic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients: A systematic review of the literature with meta-analysis. Support Care Cancer, 2002, 10: 181-188.
作者等系统复习文献和荟萃分析表明：文献作者对中性粒细胞缺乏的癌症病人发热，不支持G-CSF或GM-CSF常规治疗的作法。

Ward AC, Loeb DM, Soede-Bobok AA, et al. Regulation of granulopoiesis by transcription factors and cytokine signals. Leukemia, 2000, 14: 973-990.
复习转录因子和细胞因子信号对粒细胞生成的调节。本文着重讨论粒系祖细胞及其子代发育定型、细胞生存、自体复制和分化的分子机制。

Weisman MH. What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety. J Rheumatol Suppl, 2002, 65: 33-38.
讨论类风湿性关节炎生物疗法的风险，指出抑制IL-1和TNF-α都有不良效应，从而证明它们在正常免疫反应和白细胞的产生与功能上都有重要影响。


（王贤才 郭聚甫 译；曾汉英，范鋐 校）

# 第164章
# 淋巴结病和脾大病人的处理

James O. Armitage

## 淋巴结病

### 生理学和解剖学

沿着淋巴管(lymphatics)的走向,在全身都可发现淋巴结(lymph nodes),这一战略上的布局使其能够过滤淋巴液并阻挡微生物和异常蛋白。淋巴液进入向心淋巴管中的淋巴结并排空进入囊下窦(subcapsular sinus)。随后,淋巴液横向流过淋巴结并从一只离心淋巴管中流出。在这一过程中,淋巴及其内容物暴露于整个淋巴结中的免疫活性细胞。淋巴结中占多数的是巨噬细胞、树突细胞、B淋巴细胞和T淋巴细胞。B淋巴细胞主要位于滤泡和滤泡周围区域,与之相对应,T淋巴细胞则主要见于淋巴结的滤泡间以及副皮质区内。作为对微生物或异物蛋白正常免疫反应的一部分,这些细胞的共同作用是抗原处理、抗原呈递、抗原识别以及B和T淋巴细胞效应器的增殖。

由于正常的免疫反应可以引起淋巴结中一个或多个细胞成分的增殖和增多,它还经常会引起淋巴结的明显肿大。在幼儿中,由于他们不断地与新的抗原接触,明显的淋巴结病常见。事实上,不存在明显的淋巴结病被认为是不正常的。在成年人中,淋巴结的直径>1~2 cm一般被认为是不正常的。不过,直径为1~2 cm的腹股沟淋巴结常常被认为是“正常”的。

淋巴细胞增生是对外来抗原暴露的正常反应。肿大淋巴结所在的部位常常代表了侵袭的部位。例如,颈淋巴结病在患有咽炎的病人中就很典型。全身性的免疫增生和淋巴结病可以发生在全身性的免疫系统障碍、弥散的感染或弥散的肿瘤形成之中。免疫系统的恶性病变可能表现为局部或弥散的淋巴结病。

### 鉴别诊断

淋巴结病的鉴别诊断(表164-1)很广泛,它与由外来细胞或物质引发具有免疫学活性的细胞增生或淋巴结的浸润都有关。在实际工作中,即便通过回顾性检查,引发淋巴结肿大的原因也常常无法确定;在这些病例中,一般将诱因归咎于没有认定的感染过程。

由细菌、分枝杆菌、真菌、衣原体、寄生虫和病毒引起的感染是导致淋巴结肿大的主要原因。基本上所有生脓感染引流区域的淋巴结都会肿大。在某些感染中,例如由鼠疫杆菌引起的腺鼠疫(bubonic plague),区域淋巴结剧烈肿大并伴有波动感(即腹股沟淋巴结炎或横痃〈buboes〉)可以是这种疾病的标志(第331章)。其他细菌性感染引发的淋巴结肿大具有明显的特征(例如,猫抓病),并且可能与淋巴细胞增生性疾病(lymphoproliferated disorders)相仿(第357章)。在世界的某些地区,颈部淋巴结病是结核病常见的临床表现,需要采用抗结核病治疗而不是活检。播散性淋巴结病(disseminated lymphadenopathy)可见于各种不同的生物体引发的感染,例如弓形体属、Epstein-Barr病毒(即感染性单核细胞增多症)、巨细胞病毒以及人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)。

许多不同的免疫系统非恶性疾病可以引发局部或播散性淋巴结病(第273章)。自身免疫疾病例如类风湿性关节炎及系统性红斑狼疮常常与淋巴结病并发,它们会对诊断带来困难,因为淋巴瘤的发生率在这些疾病的患者中升高。在由药物的反应例如苯妥英钠(phenytoin)引发的淋巴结病中,淋巴结活检的

**表 164-1**

**淋巴结病的病因**

**感染**
- 细菌性（例如，所有的生脓性细菌、猫抓病、梅毒、土拉菌病）
- 分枝杆菌性（例如，结核病、麻风病）
- 真菌性（例如，组织胞浆菌病、球孢子菌病）
- 衣原体性（例如，淋巴肉芽肿、性病）
- 寄生虫性（例如，弓形体病、锥虫病、丝虫病）
- 病毒性（例如，Epstein-Barr 病毒、巨细胞病毒、风疹、肝炎、HIV）

**免疫系统的良性疾病**（例如，类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、血清病、药物反应如苯妥英钠、Castleman 病、伴有严重淋巴结病的窦组织细胞增生症、Langerhans 细胞组织细胞增多症、Kawasaki 综合征、Kimura 病）

**免疫系统的恶性疾病**（例如，慢性和急性髓细胞性及淋巴细胞性白血病、非 Hodgkin 淋巴瘤、Hodgkin 病、血管免疫母细胞样 T 细胞淋巴瘤、Waldenström 巨球蛋白血症、伴有淀粉样变性的多发性骨髓瘤、恶性组织细胞增多症）

**其他恶性疾病**（例如，乳癌、肺癌、黑色素瘤、头部和颈部癌症、胃肠的恶性肿瘤、生殖细胞肿瘤、Kaposi 肉瘤）

**贮积病**（例如，Gaucher 病、Niemann-Pick 病）

**内分泌病**（例如，甲状腺功能亢进、肾上腺功能不全、甲状腺炎）

**其他**（例如，类肉瘤病、淀粉样变性、皮肤病性淋巴结炎）

发现有时会与淋巴瘤发生混淆。免疫系统的良性增生性疾病也可能与淋巴瘤混淆，这些疾病包括 Castleman 病（血管滤泡性淋巴结增生，angiofollicular lymph node hyperplasia）、伴有严重淋巴结病的窦组织细胞增生症，以及在亚洲较为常见的疾病，例如 Kawasaki 综合征和 Kimura 病。

免疫系统中的所有细胞都可能转为恶性。这些恶性疾病中的一些通常表现为淋巴结病。作为初始的临床表现，淋巴结病是分辨 Hodgkin 和非 Hodgkin 病的标准，在 Waldenström 巨球蛋白血症（macroglobulinemia）和 B 细胞慢性淋巴细胞性白血病中淋巴结病也很常见，但在粒细胞性白血病（myeloid leukemia）中仅偶尔见到（第 192～196 章）。所有器官系统的恶性肿瘤都可以转移到淋巴结并引发淋巴结病，这些恶性肿瘤通常可以在原发肿瘤的引流区域见到，例如，乳癌病人的腋窝淋巴结、肺癌病人的肺门淋巴结、以及头部和颈部癌症病人的颈淋巴结。然而，散布的淋巴结病也可见于许多实体肿瘤。

其他以淋巴结病作为初始发现的疾病还包括：贮积病例如 Gaucher 病（第 222 章）、内分泌病例如甲状腺功能亢进（第 239 章）、类肉瘤病（第 91 章）以及皮肤病性淋巴结炎。在患有多发性骨髓瘤、遗传性淀粉样变性或与慢性炎症状态有关的淀粉样变性的病人中，淀粉样变性可以引发淋巴结病。

在美国，在诊疗过程中确实发现淋巴结病的病人中，没有确诊的占相当高的比例（表 164-2）。在这些病例中，通常将发生淋巴结病的诱因归咎于感染。当淋巴结病位于已知感染的引流部位（例如咽炎病人的颈部淋巴结病）或者已知病人患有与淋巴结病有关的感染（例如感染性单核细胞增多症；第 371 章）时，感染的推测通常是正确的。另一种情况是，假如病人患有已知会引发淋巴结病有关的免疫疾病，例如类风湿性关节炎，这一疾病通常是可以接受的解释；不过，对于这些病人中逐渐发展的淋巴结病须考虑活检，因为这些病人正处于发生淋巴瘤的危险之中。局部的、逐渐发展的淋巴结病，特别是当与发热、出汗或体重减轻有联系时，需要进行活检以排除淋巴瘤。

## 淋巴结的评估

对淋巴结病患者的评估包括详细的病史、全面的体格检查、实验室试验以及有时进行的影像检查以确定淋巴结病的范围和程度以及特征（表 164-3）。在评估中，病人的年龄以及任何有关的全身性症状都可能是重要的线索。对儿童颈部淋巴结病的忧虑比 60 岁病人所患有的同样明显的淋巴结病要低得多。发热、出汗或体重减轻的出现增加了发生免疫系统恶性肿瘤的可能性。通过确定感染的部位、某种特定的药物、旅行史以及以往所患的恶性肿瘤，对淋巴结病的

**表 164-2**

**美国成人中引发淋巴结病的最常见原因**

- 原因不明性
- 感染
  - 感染的引流区域（例如咽炎的颈部淋巴腺肿大）
  - 播散性（例如，单核细胞增多症、HIV 感染）
- 免疫疾病（例如，类风湿性关节炎）
- 肿瘤
- 免疫系统恶性肿瘤（例如，白血病和淋巴瘤）
- 转移的癌症或肉瘤

表 164-3

**诊断淋巴结病需要考虑的因素**

有关的全身症状
病人的年龄
感染、创伤、药物治疗、旅行、以往所患肿瘤等的历史
部位:颈部的、锁骨上的、肱骨内上髁的、腋窝的、胸廓内的(肺门的或纵隔的)、腹部内的(腹膜后的或转移的或其他)、髂骨的、腹股沟的、股骨的
局部的或弥散的
触痛/炎症
大小
硬度

解释可能会变得容易一些。

体格检查可以分辨出局部的或散布的淋巴结病。特定的受累部位对于诊断可能是重要的线索,因为淋巴引流部位的感染和癌症都可能引发淋巴结病。一般而言,有触痛的淋巴结更有可能是由于感染的过程所引起;反之,无痛的淋巴结肿大加重了对恶性肿瘤的担忧。淋巴结的硬度也可以对诊断有所帮助:一般而言,含有转移癌的淋巴结是坚硬的,含有淋巴瘤的淋巴结是坚实而有弹性的,由于对感染过程的反应而肿大的淋巴结则是柔软的。

淋巴结越大,潜伏着严重诱因的可能性越高,而且成人中直径 >3 ~ 4 cm 的淋巴结非常值得关注。尽管它是迄今为止使用得最为广泛的方法,体格检查对淋巴结大小进行评估的准确性和重复性都仅仅是大致的,并不很精确,通过各种不同的影像技术现已拥有了更为准确的方法。

表 164-4

**评估淋巴结的方法**

**体格检查**

**影像**
- X 线照相
- 淋巴管造影术
- 超声波检查法
- X 线电子计算机断层摄影术
- 磁共振成像
- 镓扫描
- 正电子发射计算机 X 线体层照相术

**采样**
- 注射针头吸引术
- 三角针针刺活检
- 切除活检

表 164-5

**淋巴结病患者的处理方法**

1. 病人是否患有已知会引发淋巴结病的疾病?治疗并监视其消退。
2. 是否存在着可以解释淋巴结病的明显感染(例如,感染性单核细胞增多症)?治疗并监视其消退。
3. 淋巴结很大和(或)坚硬从而提示恶性疾病吗?进行活检。
4. 病人是否非常顾虑恶性肿瘤并且无法确定发生恶性肿瘤的可能性不高?进行活检。
5. 假如上述情况都不存在,进行全面的血液计数检查,假如没有发现,按照事先确定的时间监视一段时间(通常为2~6周)。假如淋巴结未回复正常或增大,进行活检。

影像检查采用常规的 X 线照相,或计算机断层摄影术(computed tomography; CT)、超声波检查法、淋巴管造影术、磁共振成像(magnetic resonance imaging; MRI)以及镓扫描提供了评估胸部和腹部淋巴结病程度和范围唯一的方法(表 164-4)。胸部 X 线照相为评估纵隔和肺门的淋巴结病提供了最经济和最简易的方法,但它不如胸部 CT 准确。虽然这一技术现在已不广泛使用,但淋巴结造影术提供了对下腹部淋巴结极为准确的评估,因为它保留了对照材料,可以重复检查并且能够评估对治疗的反应。CT 和超声波检查法提供了评估腹部及腹膜后淋巴结病最为有用的方法。在大多数病人中,CT 或许是最为准确的方法,但超声波检查具有比较便宜且无需接触辐射的优势。MRI 和镓扫描并不是评估淋巴结病的一线检查方法。在 Hodgkin 病和侵袭性非 Hodgkin 病患者中,镓扫描常常呈阳性,它能够对淋巴结病患者存在的活动性淋巴瘤进行评估,并对诊断加以验证;这些检查对于治疗后重新评估的病人尤为有用,因为治疗后淋巴结并不总是回复到正常大小,特别是位于纵隔和腹膜后的淋巴结。

为了准确地诊断淋巴结病的病因往往需要进行淋巴结吸引术或活检。采用针头细小的吸引术是目前常用的方法而且经常是诊断累及一个淋巴结的感染或癌症的准确方法。虽然采用这一方法有时也可以诊断淋巴瘤,但开始即以此法诊断淋巴瘤并不合适。三角针针刺活检偶尔可以提供足够的组织以作出明确的诊断并对淋巴瘤进行分型。然而,就总体而言,切除活检是最适当的方法,切除活检最有可能为病理学家提供充足的材料以便进行组织学、免疫学以

及遗传学的研究。

## 淋巴结病患者的处理方法

有几种情况会使患有淋巴结病的病人(表164-5)前来就医。可能最常见的情况是病人先在颈部、腋窝或腹股沟处触摸到了淋巴结,然后再来寻求医生的意见。淋巴结病也可能作为常规体格检查的意外发现或因另一症状而被检出。此外,病人也可能是在胸或腹影像检查时意外发现淋巴结病。如有多个淋巴结,或直径 >2 ~ 3 cm,常须通过纵隔镜、纵隔旁切开、腹腔镜及剖腹术活检,以利诊断。

对病人在颈部、腋窝或腹股沟部位新近发现的淋巴结病的处理将根据其大小、硬度、肿大淋巴结的数目以及病人的一般健康状况而定。一般而言,伴有全身症状的(例如,无法解释的发热、出汗或体重减轻)非常大或非常坚硬的淋巴结需要考虑进行活检。对于以往接受过恶性肿瘤治疗的引流部位所出现的淋巴结(例如,有头部和颈部癌症病史的病人出现的颈部淋巴结),最好的处理方法可能是淋巴结吸引术。癌症往往可以通过这种方法作出诊断,尽管它对淋巴样的恶性肿瘤不是一种好的方法。对于颈部淋巴结,作为诊断的切除活检在头部和颈部癌症病人中应当推迟(第197章)。这些病人应该首先仔细地进行耳、鼻以及喉部检查以避免做活检,因为活检会使后续治疗复杂化。

当淋巴结的质地柔软、大小不超过2 ~ 3 cm并且病人没有明显的全身症状时,对于这种最常见的情况,短暂地观察一个时期通常是最好的方法。进行全面的血液计数以及外周血涂片检查可以帮助识别全身性的疾病(例如,感染性单核细胞增多症)。这些病人还常常接受了抗生素。假如淋巴结在几周内没有回复或增大,那么就应当进行活检。

对这些病人治疗的一部分涉及医学的艺术以及对病人特殊需求的敏感性。例如,对恶性肿瘤非常焦虑或需要快速确诊的病人,就应当更快地进行活检。

# 脾大

## 生理学及解剖学

脾脏(spleen)是人体最大的淋巴器官,而且某些时候它在临床上好像被视为一个非常大的淋巴结。然而,尽管脾脏也参与了针对入侵的微生物以及外来蛋白质的主要免疫反应,但它还具有许多其他功能。脾脏具有过滤血液并负责去除循环中衰老红细胞的功能,以及用免疫球蛋白黏附血细胞和其他细胞。血液进入脾脏,经过脾索的过滤,并且暴露于脾脏中的免疫活性细胞。

脾红髓(splenic red pulp)占据了整个脾脏一半以上的体积,而且是分辨和去除衰老红细胞的部位,通过一种称之为挖除(pitting)的过程将红细胞包涵物去除出去。在脾脏功能缺失的情况下,在循环的红细胞中可以见到被称之为Howell-Jolly小体的包涵物。外周血中Howell-Jolly小体(彩页7图164-1)的存在提示病人曾接受过脾切除术或已使脾丧失功能。

脾脏的白髓(white pulp)中含有巨噬细胞、B淋巴细胞以及T淋巴细胞,这些细胞参与了对微生物

**表164-6**

**脾大病因**

**感染**

- 细菌性(例如,心内膜炎、布鲁杆菌病、梅毒、伤寒、生脓性脓肿)
- 分枝杆菌性(例如,结核病)
- 真菌性(例如,组织胞浆菌病、弓形体病)
- 寄生虫(例如,疟疾、美洲利什曼病)
- 立克次体(例如,落基山斑疹热)
- 病毒性(例如,Epstein-Barr病毒、巨细胞病毒、HIV、肝炎)

**免疫系统的良性疾病**(例如,类风湿性关节炎伴有Felty综合征、系统性红斑狼疮、药物反应例如苯妥英钠、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、血清病)

**免疫系统的恶性疾病**(例如,急性或慢性髓细胞性或淋巴细胞性白血病、非Hodgkin淋巴瘤、Hodgkin病、Waldenström巨球蛋白血症、血管免疫母细胞样T细胞淋巴瘤、恶性组织细胞增多症)

**其他恶性肿瘤**(例如,黑色素瘤、肉瘤)

**充血性脾大**(例如,继发于肝脏疾病的门静脉高压、脾或门静脉栓塞)

**血液学的疾病**(例如,自身免疫性溶血性贫血、遗传性球形红细胞增多症、重症地中海贫血、血红蛋白病、椭圆形红细胞增多症、巨幼细胞贫血、髓外红细胞生成)

**贮积病**(例如,Gaucher病)

**内分泌病**(例如,甲状腺功能亢进)

**其他**(例如,类肉瘤病、淀粉样变性、热带脾大、囊肿)

和外来蛋白质的识别，同时还与主要的免疫反应有关。缺乏脾脏的这一功能将使人们对某些感染特别敏感，包括由包在荚膜内的生物体如肺炎链球菌引起的败血症。

## 病因

如同淋巴结病一样，与脾大有关的情况非常多(表164-6)。各种各样的感染都会引发脾大(第294章)。某些细菌性感染，例如心内膜炎(第310章)、布鲁杆菌病(第339章)和伤寒(第324章)都是脾大常见的临床表现。播散性结核常常与脾大有关，同时，在播散性组织胞浆菌病(第379章)和弓形体病(第396章)中也可见到脾大。疟疾几乎总是伴有脾大(第392章)。立克次体疾病例如落基山斑疹热经常与脾大有关。种类繁多的病毒感染通常都会引发脾大(第357章)，包括与Epstein-Barr病毒(第371章)有关的感染性单核细胞增多症及病毒性肺炎(第151章)。脾大可以伴发HIV感染。

脾大也可见于多种不同的免疫系统良性疾病中(第273章)，包括类风湿性关节炎(第278章)，其中某些病人会出现Felty综合征并伴有颗粒细胞减少症。脾大常见于系统性红斑狼疮(第280章)、某些药物反应以及血清病。

免疫系统及非免疫器官的恶性肿瘤也可以引发脾大。脾大通常见于患有慢性粒细胞性白血病而且也常见于患有慢性淋巴细胞性白血病(第192章)的病人。在患有急性髓细胞性或淋巴细胞性白血病、非Hodgkin淋巴瘤、Hodgkin病以及Waldenström巨球蛋白血症(第194～196章)的病人中常常可以发现脾大。以往称之为血管免疫母细胞性淋巴结病而现在通常称之为T细胞淋巴瘤的疾病常常以脾肿大作为一种临床表现。除恶性黑色素瘤以外，癌和肉瘤常常转移到脾脏；不过，即使在黑色素瘤中通常也可以触摸到脾大。

由于脾脏循环压力的增加可以发生脾大，特别是由于各种不同的肝脏疾病引起的门静脉高压，包括酒精性肝硬变(第156章)。然而，它也可以由脾脏或门静脉栓塞所致。

血液学疾病能引发可以触摸到的脾大，这些疾病包括自身免疫性溶血性贫血、遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis)以及许多其他的贫血(第169～171章)。在自发性骨髓纤维化(idiopathic myelofibrosis)中，脾脏常常是髓外红细胞生成(extramedullary hematopoiesis)的部位(第183章)。

许多不太常见的疾病可以导致脾大。贮积障碍Gaucher病(第222章)通常表现为脾大。脾肿大可见于内分泌病例如甲状腺功能亢进(第239章)。类肉瘤病(第91章)和淀粉样变性(第290章)可以表现为脾大。热带脾大是指生活在热带地区并且可能有许多原因引起可以触摸到的脾脏肿大的病人。

## 脾脏大小及功能的评估

进行准确的体格检查并确定存在脾大(表164-7)是一项重要的技能，但这并不容易掌握。脾脏的体格检查可以采用病人仰卧位或右侧卧位进行。视诊、叩诊、听诊和触诊对于准确的评估都可能是重要的。可以见到脾脏很大并且随着呼吸移动的情况极少。不过，在这样的病人中，有可能由于开始触诊的部位不够低以找到脾脏的边缘，因而漏诊脾大。偶尔，叩诊左上腹对分辨随着呼吸而移动的浊音区有所帮助，进而可以分辨脾大。脾脏的大小通常以cm记录，吸气时脾脏下降至锁骨中线的左肋缘。虽然听诊通常并不属于脾脏检查的一部分，吸气时出现脾脏的摩擦音能诊断脾梗塞。体格检查时左肾有时会对脾脏产生混淆，但并不像脾脏一样随着呼吸而移动通常可以轻易地加以区分。

实验室检查在评估脾脏的功能方面常常是有价值的。脾脏缺失或脾脏无功能的病人可在循环的红细胞中发现Howell-Jolly小体(彩页7图164-1)。脾脏功能过高(常常是指脾脏功能亢进的状态)与血细胞减少有关：正常情况下，脾脏是很大一部分血小板的储存器，在脾肿大的病人中，这一储存器的功能可

**表164-7**

| 评估脾脏的方法 |
|---|
| **体格检查** |
| **影像** |
| 超声波 |
| X射线电子计算机断层摄影术 |
| 肝－脾扫描 |
| 镓扫描 |
| 正电子发射计算机X线体层照相术 |
| **活检** |
| 针头穿刺抽吸 |
| 脾切除术 |
| 剖腹术(全部或部分脾切除术) |
| 腹腔镜手术 |

表 164-8

脾大患者的处理

1. 病人患有已知会引发脾大的疾病吗(例如,感染性单核细胞增多症)? 治疗并监视其消退
2. 寻找隐藏的感染(例如,感染性心内膜炎)、血液学疾患(例如,遗传性球形红细胞增多症)、自身免疫疾病(例如,系统性红斑狼疮)、隐藏的肝脏疾病(例如,隐源性肝硬化)或贮积病(例如,Gaucher 病)。假如发现,进行恰当的治疗
3. 如果出现全身性症状并且提示恶性肿瘤和(或)在影像检查中发现脾脏的病灶复位,同时没有其他可供选择的活检部位,可考虑进行脾切除术
4. 假如上述情况均未出现,严密观察并重复检查直至脾肿大得到纠正或明确诊断

以导致血小板减少。患有自身免疫性溶血性贫血的病人通常伴有可触摸到的脾大,但患有自发性(免疫)血小板减少性紫癜的病人通常没有这种表现。

通过超声波、CT、传统的放射性核素扫描以及正电子发射计算机 X 线体层照相术(positron emission tomography)可以使脾脏显像。超声波可以提供准确的脾脏大小而且能够很容易地重复。CT 常常可以提供有关脾脏质地的较好图像,并且可以分辨出采用其他方法可能会漏掉的肿瘤或脓肿。放射性核素扫描例如镓扫描可以分辨出活动性淋巴瘤或感染。锝肝 - 脾扫描对于分辨引起脾大的肝脏疾病可能是重要的;在隐匿性肝硬化患者中,锝肝 - 脾扫描在脾脏中显示的活性比肝脏高,可能为肝脏疾病提供了最初的线索。

由于脾脏所处的位置以及它有出血的倾向,因而极少进行注射针头吸引术或三角针活检。一般而言,涉及脾切除术的脾脏"活检",可以在剖腹术中或通过腹腔镜检进行。不过,通过腹腔镜进行脾切除会使器官浸软并减少诊断的信息。在非常小的儿童中,脾切除引发严重感染如肺炎球菌性败血病的危险高,有时可以施行部分脾切除。接受脾切除术的病人,当脾脏发生创伤和破裂时,脾脏的细胞有可能种植到腹部的其他部位。某些病人还另有小的或附属的脾脏。持久的、有功能的脾脏组织可能是脾切除术后免疫血小板减少复发的原因,而且它也许能通过在循环的红细胞中不存在 Howell-Jolly 小体加以识别。

## 脾大病人的处理方法

患有脾大的病人可能会因为各种不同的原因前来就医(表 164-8)。病人也许会诉说左上腹疼痛或腹胀或早期饱满感。极少数情况下,脾大可以一开始就出现脾破裂的灾难性症状。某些病人是由于对无法解释的血小板减少进行评估时发现脾大的。脾大可以在体格检查时意外发现。近年来,常常在因其他原因而进行腹部影像检查时发现脾大。

体格检查时存在可以触摸到的脾脏几乎总是不正常的。一项例外是在纤细的年轻妇女中触摸到脾脏的尖端。一般而言,存在可以触摸到的脾脏应认为是一项严重的发现,并且应当寻找一种原因。这一规则是否适用于在常规显像研究中意外发现的处于边界状态的脾大,目前尚不十分明确。

对脾大病人的处理首先应集中到排除可以解释脾大原因的系统性疾病上。存在感染性单核细胞增多症、白血病或淋巴瘤、类风湿性关节炎、类肉瘤病、肝硬化、疟疾或其他疾病的宿主,应当作为脾大的合理解释。必须对全身异常进行治疗随后对脾脏作重新评估。如果能对系统性疾病进行成功的治疗,脾脏应该在一定时间内逐渐回复到正常大小。

对没有明显原因的脾大病人进行诊断是一项困难的问题。对这些病人进行仔细的追踪有时能发现最初难以发现的隐匿的肝脏疾患或自动免疫过程。对恶性肿瘤的担心,特别是伴有全身症状例如发热、出汗或体重减轻或影像检查发现异常病灶的病人,有时需要考虑做脾切除术。然而,在没有上述发现的情况下,一般采取严密监视并采用脾切除术以外的其他方法重复尝试诊断更好。对于患有隐匿的肝脏疾病或门静脉高压的病人避免施行脾切除术非常重要。

脾切除术过去曾被常规用作 Hodgkin 病及其他淋巴瘤(第 194 章,第 195 章)分期检查的一部分,现在很少需要这种手术来选择正确治疗,一般都应避免。脾切除术可能是对免疫性血小板减少性紫癜(第 177 章)的有效疗法,有时用于缓解其他情况如晚期骨髓纤维化时的细胞减少,也是合理的。

## 推荐阅读

Frifscher-Ravens A, Mylonaki M, Pantes A, et al. Endoscopic ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of focal lessions of the spleen. Am J Gastroenterol, 2003, 98:1022 - 1027.
病因不明性局灶性脾损害如 CT 及超声引导活检皆未作出诊断，可在内镜超声引导下取样活检。
Grover SA, Barkun AN, Sackett DL. Does this patient have splenomegaly? JAMA, 1993, 2718 - 2221.
介绍疑有脾大时一种实用检查方法。

(宁敏磊，刘秉勋 译；曾汉英，范懿，汪钟 校)

# 第 165 章
# 输血医学

Jay E. Menitove

## 引言

### 供血与成分治疗

自愿供血者须经筛查，找出可能因供血而使自身受到伤害和可因输血而对接受者带来风险的人。全血（500 mL）以塑料血容器收集，各种血液成分（如红细胞〈RBC〉，血小板，血浆等）则以自动化细胞分离装置收集（血液成分单采技术，apheresis technology）。

捐血后，应取供血者血样，检测 ABO 和 Rh 血型；乙肝核心抗体（HBc 抗体）、丙肝病毒抗体（HCV 抗体）、人类免疫缺陷病毒 1，2 抗体（HIV-1，2 抗体）、人亲淋巴细胞病毒Ⅰ，Ⅱ抗体（HTLV-Ⅰ，-Ⅱ抗体）；梅毒血清试验；乙肝表面抗原（HBsAg）等。HIV 和 HCV 核酸测试分别约在接触后 12 日和 25 日检出 RNA 病毒序列。适选供血者还须测试巨细胞病毒抗体（CMV 抗体）。测试结果如为阳性（有反应），所捐血液即应毁弃，因为抗体的存在表明潜含传染性，而非处于恢复期。RBC 可在 1℃～6℃贮存 42 日；血小板可在 20℃～24℃贮存 5 日；冷冻血浆可在 -18℃保存 1 年。

### 白细胞减除

采得全血制备的 RBC 和混合血小板浓缩物中，含白细胞（WBC）$10^8$～$10^9$。这些污染的白细胞能引起发热、非溶血性输血反应和对人类白细胞抗原（HLA）及其他非 RBC 同种抗原的同种免疫（alloimmunization），还是细胞内传染物如 CMV 及 HTLV 贮源。

白细胞减滤和单采技术的推出，已能常规制备到 WBC 含量 $<5\times10^6$/单位的 RBC 与血小板，这是白细胞减少可能获得有利效应的设定阈界。血浆成分中 WBC 含量大多 $<10^6$。采血后迅速减少白细胞，还能防止 WBC 在血小板浓缩物中贮存期间所产细胞因子（如 IL-1，IL-6，IL-8，TNF-α）的聚集。有些正在服用血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂的病人和接受以床边过滤技术减少白细胞的输血病人，发生与缓激肽（bradykinin）有关的血管舒张和血压剧降，缓激肽是血浆与滤材多聚体相互作用产生的。在目前的临床实践中，50% 以上 RBC 输血在储存前已由血液中心过滤，做过白细胞减除处置。单采血小板时，一般在制备过程中已做白细胞减少处理。

### 辐射

为防止移植物抗宿主病（GVHD），须以 γ 射线 25 Gy 在血容器正中平面照射（以 X 线照射的较少），以消除 RBC、血小板和粒细胞中所含 T 淋巴细胞的增生潜能。有发生 GVHD 风险的情况，包括骨髓、末梢血祖细胞（progenitor cell）、脐血等植入受体（第 166 章）；先天性免疫缺陷综合征病人；出生体重 <1000 g 的婴儿；接受宫内输血的胎儿和新生儿；已因化疗而使免疫功能深受抑制的 Hodgkin 病、非 Hodgkin 淋巴瘤和血液或实体恶性肿瘤患者；接受血亲（blood relatives）输血者；以及 HLA 选择性组分受体等。

### 输血的知情同意

取得病人的知情同意（informed consent），须与病人就输血相关风险（包括不接受输血的相关风险）、好处及其他备择疗法等，倾心交谈。医生除了要提供有关信息外，还要给病人提供答问的机会。

## 常规同种输血的备择方法

### 自体输血

自体输血(autologous blood transfusion)适用于计划施行可能需做输血的手术病人。只要血红蛋白浓度>11 g/dL,术前取血可达每3日一次,直至拟定的手术前72小时。所获血液可储备42日。为补偿每单位血铁损失量200~250 mg,应口服补铁,如硫酸亚铁每日3次,至少经过手术期。自体输血亦可在手术期间以无菌技术收集血液的方法实现。目前在美国自体输血约占收集血单位的5%,输血单位的3%。

### 直接供血

直接供血指病人选定的供血者(一般是家族成员或友人)捐助的血液。这样的直接采血量(单位数),1992年约占用血量的3.2%,现已减至约1%。一般来说,并无证据表明由指定血源采取的血液,比常规采血方式更为安全。

### 红细胞生成素

实体肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病(第192章)、淋巴瘤(第194章,第195章)和骨髓瘤(第196章)的贫血病人,由于炎症性细胞因子的释出或骨髓被瘤细胞挤占,使得他们的红系细胞对内源性红细胞生成素(erythropoietin;EPO)的反应削弱。但外源性EPO治疗仍能有效地提升这类病人的血红蛋白浓度,可使约15%~35%接受癌症治疗的病人,无需输血。慢性肾衰竭(第117章)病人,接受HIV治疗(第419章)的病人,拟做择期性非心血管系统手术而血红蛋白水平低下的病人,以及择期手术前已为自体输血存血多单位的病人,应用EPO,也可减少他们对同种输血的需要。

### 血小板生成素

重组血小板生成素(recombinant thrombopoietin)治疗只对骨髓功能储备完好的病人有效。血小板生成素(TPO)可使慢性特发性血小板减少性紫癜(第177章)及HIV相关性特发性血小板减少性紫癜(第419章)病人的血小板计数增高,也可使捐助血小板者提供更多血小板以备捐输。骨髓功能储备相对完好,因实体肿瘤进行非骨髓重度抑制疗法(nonmyeloablative therapy)的病人,TPO治疗只能使血小板最低计数(platelet nadirs)、血小板减少时间和血小板输血次数等稍有减低。有些多次接受TPO注射的病人,因产生自体抗体而使这种生长因子的临床疗效减低。

### 不良事件报道或血液监测体系

输血发生非感染性严重危害如ABO/Rh血型不合及输血相关性急性肺损伤等类情况的风险,比传播病毒对输血安全性构成的威胁更大。减少这些并发症,需要建立一些非惩罚性工作制度,鼓励医生鉴定、上报和分析这些事件的原因。技术操作的进步,也有助于确保血容器对拟定的输血受体的配置准确性。

## 红细胞输入指征

### 全血

除易变因子Ⅴ、Ⅷ外,全血中血浆含有正常水平的所有其他凝血因子。如携氧能力减低的同时,尚有凝血因子及血容量不足,即应考虑输入全血。但在临床实践中,这些缺乏同时存在的情况是不多的。

### 红细胞

输入红细胞可使血红蛋白浓度增高,携氧能力增强。如有贫血症候存在,而提高组织供氧的生理机制已不能取得充分代偿时,即应作此处置。但在输入红细胞前,除非病人情况亟待处置,应先对贫血原因进行检查,如无不妥,可以铁剂、叶酸、维生素$B_{12}$、外源性EPO或其他药物进行治疗(第160章)。

与贫血有关的症候如疲惫,劳力性呼吸困难,运动耐量减低,心前区疼痛,直立性低血压,精神活动障碍,晕厥,短暂缺血性发作,心动过速,呼吸急促,苍白等。可使病人耐受轻度贫血的代偿机制如提高搏出量(stroke volume)或心率以增加心排出量(cardiac output);血流再分配以满足需氧更甚部位的需要;提高末梢组织对氧的摄取量;增加冠状动脉血流量、通气量和呼吸频度;提高2,3-二磷酸甘油酸水平以增加氧的卸载。心血管、脑血管和肺功能障碍的存在,会使以上反应功效受限,因此在比一般建议的血细胞比容和血红蛋白水平更高时即须输血。心肌提取由

冠状循环发送的氧量60% ~75%。正常情况下,冠状动脉血流量是随着心肌需氧量的增加而相应增多的。但冠状动脉狭窄病人比无此狭窄的病人,发生心肌缺血时的血红蛋白水平要高。

很多临床情况下,RBC 输入阈界很难划定。病情危重病人,当血红蛋白浓度降至7.0 g/dL以下时随机接受RBC输入(使血红蛋白保持在7.0 ~9.0 g/dL),与血红蛋白浓度降至10.0 g/dL时接受RBC输入(使血红蛋白保持在10.0 ~12.0 g/dL)比较,发现两组30日死亡率并无差异。而在年龄<55岁或急性程度较低的病例亚群中,输血指征掌握更紧,30日死亡率亦较低。[●]

但另据一些非随机性观察研究,发现手术后血红蛋白水平≤5.0 g/dL和因宗教信仰拒绝输血的病人,死亡率比血红蛋白水平较高的病人明显为高。回顾性资料提示:急性心肌梗死的高龄病人,血细胞比容<30% ~35%时即予输血矫治,死亡率较低。随机试验证明:心衰病人如以EPO及铁剂治疗,使其血红蛋白水平长期保持在12.5 g/dL以上,对存活率、运动耐量和左室功能都有好处。[●]综合以上资料,提示当血红蛋白浓度降至7.0 g/dL时,即为RBC输入指征(使血红蛋白保持在7.0 ~9.0 g/dL),但急性心肌梗死和心衰病人例外,他们的输血或其他提升血红蛋白疗法在更高水平时即须给予(图165-1)。

输入RBC 1单位,可使血红蛋白浓度增加1 g/dL,血细胞比容增加3%。骨髓已无有效造血活力的病人,血红蛋白浓度和血细胞比容平均每周下降1输血单位。所需输血量超过此水平,应想到是否存在失血或溶血的情况。

## 洗涤红细胞

洗涤RBC的制备方法是先向容器加入盐水,离心后,倾析浮在上面的血浆或盐水,剩下的RBC再以生理盐水悬浮。经此处理,即可去除血浆蛋白(包括IgA)。有变态反应的病人,包括IgA缺乏而有IgA抗体的病人,须用洗涤RBC。

## 红细胞冷冻储存

RBC加入防冻甘油(cryoprotectant glycerol),再作适当冷冻,可将RBC保存10年。需用时消融、洗涤,去除甘油。由于操作复杂,费用不菲,因此红细胞冷冻保存的服务对象,主要只限于需要提供非常见RBC表型的病人,他们已对RBC常见抗原发生同种抗体;战争情况下亦可用作紧急血源。

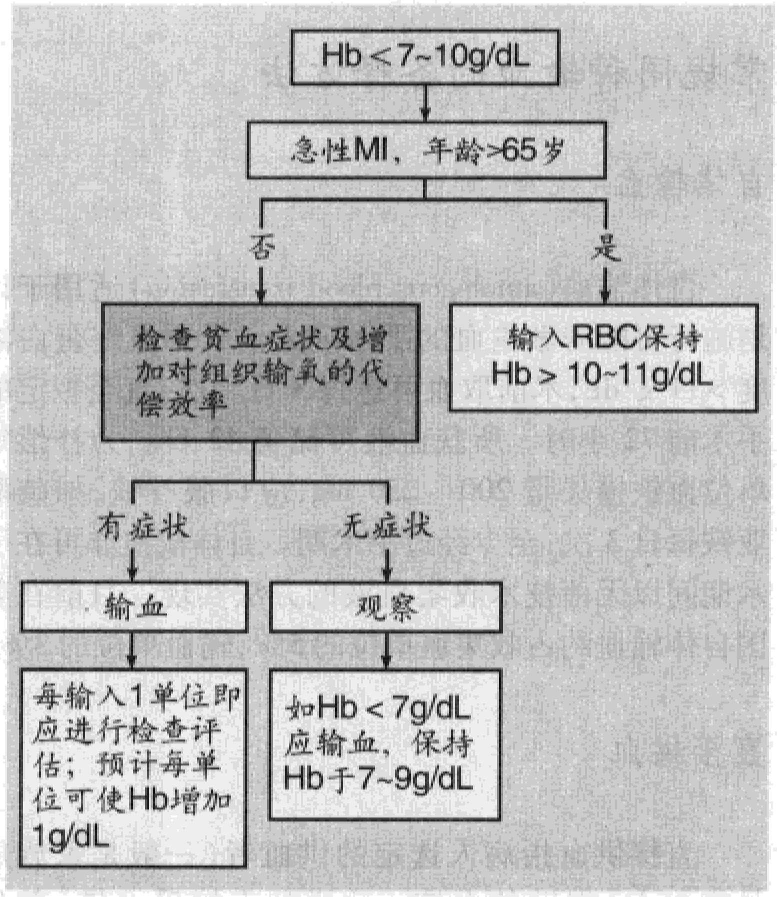



**图165-1** 红细胞输入的决策步骤。Hb = 血红蛋白;MI = 心肌梗死。

# 免疫血液学:红细胞输血

## 红细胞血型抗原

从红细胞上发现的25种血型体系(如ABO,Rh,K,MNS,Fy),包含抗原250种以上。有些是常见的(如Vel,μ)有些则罕见于RBC(如ScZDi$^a$,Co$^b$,Wr$^a$)。缺乏某一同种抗原的人,可能形成作用于该抗原的同种抗体,尽管该抗原已从其细胞失去。输血前能检出同种抗体。有临床意义的抗体,大多是在体温(37℃)时发生反应的。也有明显例外,以22℃时反应最好,即抗Vel和抗PPI$^{pk}$抗体。经常见到的有临床意义的抗体,包括作用于血型的抗体,如A,B,Rh(D,c,C,e,E),Duffy(Fy$^a$,Fy$^b$),Kidd(Jk$^a$ Jk$^b$),Kell(K),Ss等。有些同种抗体虽在37℃反应,但不伴发溶血,如抗Le$^b$,抗Ch,抗Sd$^a$,抗Xg$^a$等抗体。其他如抗M,抗Yt$^a$,抗Lan,抗Ge等抗体,都很少引起反应。

P抗原对微小病毒(parvovirus)B19起受体作用,而Le$^a$抗原则是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,第

137 章)的上皮受体。Rh 蛋白对铵运载蛋白显示为同源性(homology),Kell 糖蛋白与内肽酶(endopeptidases)相似,Kidd 是尿素运载蛋白,而 Duffy 糖蛋白则是趋化因子(chemokine)受体,能清除炎症介质,还是间日疟原虫裂殖子(merozoites)(第 392 章)的受体。红细胞 3 带上的 Diego 是 RBC 阴离子交换器,连接 RBC 胞膜与膜骨架。水孔蛋白(aquaporin)上的 Colton 是水通道。Croner 和 Knops 都是补体调节物,前者是磷脂酰肌醇相关蛋白(与衰变加速因子),后者是补体受体 1。

A,B,D 都是强免疫原,Kell(K),c,E 的免疫原性较低,但仍强于 $Fy^a$ 和 $Jk^a$。医院血库检出的同种抗体,大多是抗 K,抗 D,抗 E,抗 $Fy^a$,抗 $Jk^a$ 以及 Rh 同种抗原的同种抗体。一般说来,住院病人中约 1% 有 RBC 同种抗体,有过多次输血的病人则为 10% ~30%;而健康志愿供血者中,有 RBC 同种抗体的只有0.1%。

## 相容性试验

RBC 供体和受体的 ABO 血型必须相容。生育年龄妇女尤须给予 Rh 相容性 RBC。A 型供体的血浆有 B 抗体,B 型供体血浆有 A 抗体,而 AB 型供体血浆兼含抗 A 和抗 B 抗体,O 型(普遍供血者)RBC 可给予 A,B,O 型病人;AB 型病人(普遍受血者)则可接受 A,B,AB,O 型供血者输血。Rh 阴性病人应由 Rh 阴性供体接受输血。Rh 阳性病人可以接受 Rh 阳性也可接受 Rh 阴性供体的输血。

电子交叉配试是以计算机操作的配试,测试供体与以往血型供体血液是否相合。如有同种抗体存在,应做完整交叉配试,即以供体 RBC 与病人血清孵育(供体 RBC 无病人血清中所含与同种抗体相当的血型抗原)。

如果医生认为输血迟延会危及病人,亦可不待完成输血前测试即开出输血医嘱,但病历上须留下医生的签字声明,指出病情十分危急,必须紧急实施。此时如 ABO 情况不明,应给予 O 型 RBC。如已测定 ABC 血型,应给予 ABO 相容 RBC。

## 血小板输注指征

如无其他凝血异常,血小板计数 50 000/μL,大多数小手术操作皆可安全实施。但拟做中枢神经系

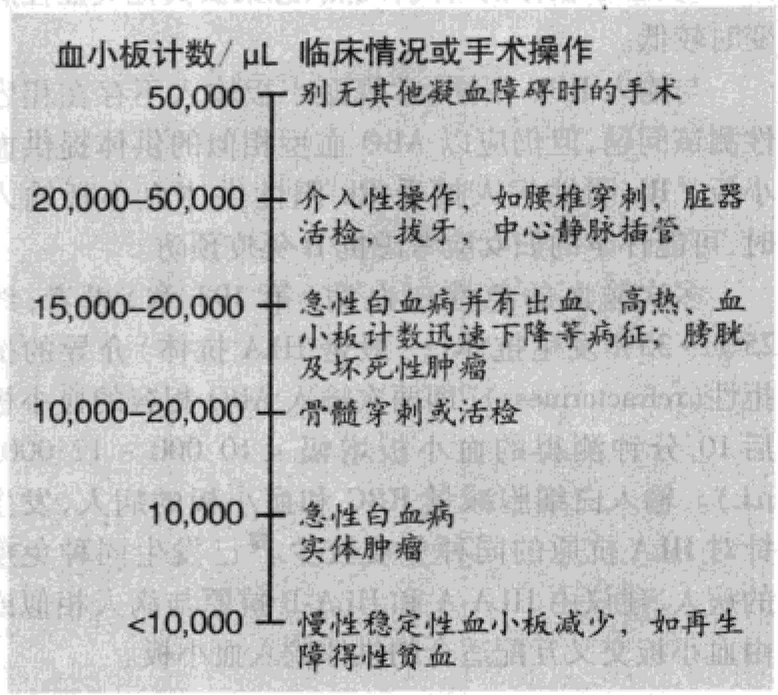



图 165-2　血小板减少病人应予血小板输入的阈界。

统及眼科手术的病人,血小板计数要求较高,以达 100 000/μL 为宜。特定介入性操作,如腰椎穿刺,脏器活检,拔牙,中心静脉插管等,推荐的血小板计数水平自 20 000/μL ~50 000/μL 不等。骨髓穿刺抽吸及活检,血小板计数 <20 000/μL 亦可安全施行。

急性白血病时,预防性血小板输注阈界是 10 000/μL(第 177 章,第 193 章)。但已有出血征象、高热、血小板计数迅速下降、WBC 计数高或其他凝血异常者,较高水平时即应考虑输注(图 165-2)。慢性稳定性严重血小板减少如再生障碍性贫血(第 174 章)时,血小板计数 < 100 000/μL 可能即应输注(第 177 章)。血小板计数 10 000/μL 的阈界,对实体肿瘤病人可能也是合适的,但膀胱癌(第 203 章)及坏死性肿瘤病人,较高水平时输注血小板可能更为合适。

混合 4 ~6 单位(即每 10 ~12 kg 体重 1 单位)全血所含血小板,即可达到血小板输入的常规剂量,更常用的是输入 1 单位单采血小板(apheresis platelets)。以血小板计数监测是否达标,以后是否尚须输入血小板。应备有血小板,一旦发生与手术操作有关的出血,立即输入。给予更高剂量血小板能否使出血事件减少,血小板输注间隔时间延长,并使血小板输入总次数减少,现正积极研究中。

血小板输入后 10 ~60 分钟时测得的血小板计数,一般预期增加幅度是 30 000/μL,最低预期增加度是 12 000/μL。如有同种免疫(如抗 HLA 抗体)、脾大及严重弥散性血管内凝血(第 179 章)等情况,增加幅度较小。输注后 18 ~24 小时测得的血小板

数，反映血小板存活时间，发热、感染及其他炎症性病变时较低。

与输入RBC不同，常规血小板输入不存在相容性测试问题，但仍应以ABO血型相似的供体提供血小板。Rh阴性病人接受Rh阳性供体血小板输入时，可能怀孕的妇女应考虑抗D免疫预防。

多次输血的急性白血病（第193章）患者，约25%~35%发生抗体（一般是HLA抗体）介导的抗拒性（refractoriness）（即两次输入ABO相容的血小板后10分钟测得的血小板增幅<10 000~12 000/μL）。输入白细胞减量RBC和血小板的病人，发生针对HLA抗原的同种免疫较少。●已发生同种免疫的病人，建议由HLA-A和HLA-B抗原与病人相似或由血小板交叉互配适合的供体输入血小板。

## 新鲜冷冻血浆输入指征

每单位冷冻血浆含量是180~300 mL，而以单采技术提取的血浆可能>400 mL。新鲜冷冻血浆（FFP）每常规单位中约含各种凝血因子200单位，或体重70 kg病人凝血因子活力的7%。

凝血因子浓度20%~30%，纤维蛋白原浓度>75 mg/μL，一般即能保持止血功能（第178章）。输入血浆10~15 mL/kg（体重），可使凝血因子水平提升30%，是否再次输入，应视随访性凝血试验结果和临床情况酌定。观察资料提示：输入FFP的指征是先天或获得性凝血因子（如因子Ⅱ，Ⅴ，Ⅹ，Ⅺ或ⅩⅢ）缺乏病人的出血治疗。凝血酶原和部分凝血激酶时间延长达对照值的1.5~1.8倍以上，或国际规范比（INR）相应增加的病人，出血风险增加。严重肝病和活动性出血或做介入性操作的病人，如INR>1.6，有时即建议输入FFP；INR>2.0时，尤须如此。用于治疗抑制剂血友病者的重组因子Ⅶa，现正研究用于治疗肝病患者的出血并发症，以及与严重外伤有关的出血时INR延长。但治疗凝血因子缺乏（如因子Ⅷ和因子Ⅸ缺乏），已有病毒灭活或重组浓缩物推出，因此FFP不是主要治疗方法。

注射维生素K，能拮抗华法林抗凝效应。活动性出血、面临紧急手术和维生素K矫治收效前6小时内须进行介入性操作的病人，可由FFP提供活性凝血因子。因血栓形成性血小板减少性紫癜（thrombotic thrombocytopenic purpura，第177章）而需做血浆置换治疗的病人，补液亦以选用FFP为宜。

## 冷沉淀物指征

冷沉淀物（cryoprecipitate）是冷冻血浆4℃时消融并弃去上清液形成的冷不溶性沉淀物。以小量血浆制成悬液，重新在-18℃或更低温下冷冻，存放1年。它含有纤维蛋白原>150 mg，因子Ⅷ>80单位，并有相当数量von Willebrand因子以及一些纤连蛋白（fibronectin）和因子ⅩⅢ。

冷沉淀物主要用于代替纤维蛋白原，制备纤维蛋白封闭剂（fibrin sealants）。冷沉淀物1单位（袋）/5 kg（体重），可使纤维蛋白原水平至少提升75 mg/dL。纤维蛋白半衰期约3~5日，故须按实验室测试结果，酌为补充。冷沉淀物中加凝血酶制成的纤维蛋白封闭剂，心血管、神经外科及其他手术操作时，用于促进止血和黏合。现在纤维蛋白封闭剂已有商品推出，可以取代冷沉淀物，但须以纤维蛋白原特异性补偿的情况例外。

## 粒细胞输入指征

提供粒细胞输入的供体，应以皮质类固醇或粒细胞集落刺激因子（或二者兼用）增加粒细胞数。接受干细胞移植的病人，输入粒细胞可使细菌及稳定性真菌感染和念珠菌血症（candidemia）的死亡率减低，但侵袭性真菌感染例外，如果粒细胞绝对数已为100~500/μL。现正通过进一步研究，以期对粒细胞输入的可能功效作出定量评估。

粒细胞输入含有RBC，须与供体ABO适配相容。应建议照射处理，CMV血清阴性病人，也应选择血清阴性的供体。对WBC抗原有同种免疫的病人，可致发热反应。粒细胞输入与两性霉素或脂质体两性霉素（liposomal amphotericin）间，建议相隔12小时，以减少发生急性呼吸窘迫的风险。

## 与输血有关的不良反应

### 输血的非感染性严重事件

#### 不相容性输血

与输血有关的死亡，半数以上都是急性溶血反应

造成的,即由抗体介导的血管内溶血。大多数病变都是ABO不相容性输血所致,这样的反应,每38 000单位输血中约有1例(表165-1)。其中40%事件是有症状的,以此死亡者不到5%。输入血小板浓缩物中ABO不相容性血浆而发生的溶血,每9000次这样的事件中约有1例。与血管内溶血有关的体征和症状是发热、发冷;肋腹、背、胸、头或输注处疼痛;恶心呕吐;呼吸困难;心动过速等。由此引起的临床并发症如低血压、肾衰竭、血管内凝血等,是补体活化、细胞因子释出和内皮相互作用的产物。

血管外溶血是针对Rh、Kell、Duffy、S及其他抗原的非补体结合性抗体引起的,经抗体调理的RBC由脾、肝和骨髓清除。黄疸为常见表现,其次如恶心呕吐、疼痛、气促和心动过速等。

实验室检查包括确定病人是否应该并已接受所需剂量单位的矫治,检查输血后血浆取样是否发红或呈粉红色(提示溶血),并由直接球蛋白试验追查RBC是否调理化。鉴别诊断方面,包括发热性非溶血性输血反应(见后文);非免疫性溶血(如输入RBC的同时,还输入了低渗或其他非相容性液体,或血液加温器或输注泵运作失常);先天性溶血性贫血和血红蛋白病;微血管病性溶血性贫血如血栓形成性血小板减少性紫癜;感染性溶血(如魏尔奇梭菌〈*Clostridium welchii*〉,疟疾,巴贝虫病〈babesiosis〉)等。及时发现可能的溶血反应十分重要,并应立即停止RBC的输注。如发生低血压,应输液并予加压素支持。患者应注意监护,以防发生弥散性血管内凝血、肾功能障碍和容积超负荷。减少肾衰竭风险,可以碳酸氢钠(250~500 mg 1~4小时静脉输注)使尿pH保持在7.0以上,并用渗透性或其他性质利尿剂(如20%甘露醇100 mL/$m^2$ 30~60分钟注人,继以30 mL/($m^2$·h)速率输注12小时)。换血(exchange transfusion)可使不相容性RBC数量减少。

**表165-1**

**与输血有关的不良反应**

| | 每单位输血风险 |
|---|---|
| ABO不相容性输血 | 1:38 000 |
| 　症状 | 40% |
| 　死亡 | 1:1 800 000 |
| 迟发性血清学反应 | 1:1600 |
| 迟发性溶血反应 | 1:6700 |
| 与输血有关的急性肺损伤 | 1:5000 |
| 移植物抗宿主病 | 不多 |
| 液体负荷过重 | ? |
| 发热非溶血性输血反应 | |
| 　红细胞(白细胞未削减或白细胞削减) | 1:200/1:300 |
| 　血小板(白细胞未削减或白细胞削减) | 1:5~20/1:25~50 |
| 变态反应 | 1:30~100 |
| 过敏反应 | 1:150 000 |
| 铁负荷过重 | 80~100 U后 |
| 输血后紫癜 | 罕见 |
| 免疫抑制效应 | ? |

### 迟发性血清反应

输血后3~12日检查,可以发现针对新输入同种抗原的同种抗体效价增高,也可能是与既往输血或妊娠有关的回忆反应(anamnestic response)。这些被认为是迟发性血清学输血反应,每输血1600单位约有1例。发生同种抗体,引起直接球蛋白试验阳性,反映RBC致敏化,但临床不致发生溶血。如40% Rh、Kell(K)、Kidd(Jk)和Duffy(Fy)同种抗体不会使RBC存活时间缩短。

### 迟发性溶血反应

每输血6700单位约有1例新发或由回忆激发同种抗体,并导致溶血。现症表现如发热,血红蛋白浓度减低1 g/dL以上,间接胆红素及血清肌酐增高,以及原因不明性尿量减低等。严重并发症幸不多见,但也有约10%致死性溶血性输血反应与迟发反应有关。直接抗球蛋白试验阳性,有些病例持续不衰,可能是输血数月后同种抗体形成所致。常与迟发性溶血性或迟发性血清学输血反应有关的同种抗体如Rh抗体以及Kidd(Jk)抗体,Duffy(Fy)抗体,Kell(K)抗体等。

有急性或迟发性溶血性输血反应的镰状细胞贫血(第171章)病人,有可能发生提示镰状细胞危象的剧痛,RBC生成减少,贫血比输血前更为加剧,以后输血时这些情况还可再发。这种综合征主要发生在虽然输入交叉配试合适的RBC,仍有多种RBC同种抗体发生的病人。直接抗球蛋白试验虽常为阴性,但自体RBC溶血(旁观者免疫溶血,bystander immune

hemolysis)在输血后血红蛋白水平未发生预期性增高上是有作用的。因此即使病人贫血严重,也应尽量不予输血,而是给予皮质类固醇[如泼尼松 1~2 mg/(kg·d)]。临床实践中,应将供体与受体的 RBC 表型互配时间延长,这样可使同种免疫率减低 6 倍,溶血性输血反应减少 90%,也可使镰状细胞贫血病人的迟发性溶血性输血反应减少。

### 与输血有关的急性肺损伤

与输血有关的急性肺损伤是与输血有关死亡的第 3 项主要原因,约占死亡案例的 13%。多数死亡都与输入 FFP 有关,实际上所有血液成分都可能酿成悲剧。临床症候为呼吸困难,血压下降,发热等,输血后很快和 4~6 小时后发生。胸片可见两肺浸润,符合肺水肿,但无液体负荷过重迹象。鉴别诊断包括肺炎和成人呼吸窘迫综合征(ARDS)。

治疗为适当呼吸与通气支持。约 3/4 病人须予通气支持,100% 病例皆须供氧。低氧血症及放射线改变可望在 72 小时内消失。利尿剂则无必要,因为病理生理改变是微血管损伤而非液体负荷过重。死亡率约 5%~10%。

### 移植物抗宿主病

供体和受体间 HLA 抗原不同,输入免疫活性细胞,以及宿主不排斥免疫活性细胞时(无论是具有免疫活力的手术病人,还是免疫功能削弱的病人),就能发生与输血有关的移植物抗宿主病(GVHD)。病因似与 $CD4^+$ 细胞有关,而 $CD8^+$ 和自然杀伤细胞(NK 细胞)则有保护作用。故 $CD8^+$ 和自然杀伤功能障碍病人是高危病人。输血后 4~23 日(中位数 10 日)发热,继以皮疹,全身红皮病,大疱形成,表皮松解(epidermolysis)。输血后 3~4 周,死亡率可达 90%。血液细胞成分照射处理,对涉危病人发生 GVHD 有预防作用(参见前文)。

### 液体负荷过重

心肌功能储备不良病人,输血有可能发生血容量过多。常规输血速率是 2~4 mL/(kg·h),易感病人应减至 1 mL/(kg·h)。

### 发热性非溶血性输血反应

发热性非溶血性输血反应(febrile nonhemolytic transfusion reaction)的初期表现即发冷或发热反应,与少见的溶血反应重合。患者在开始输入 RBC 后 45~60分钟,体温增高 1℃ 以上,常伴有发冷,寒战,舒张压增高,头痛等。症状出现时,不易与更严重的反应区分,但症状(常以解热剂治疗)不致发展,数小时内即可消失。以后输血时,不到 15% 病人还会复发。白细胞减量常能防止再发。

血小板输入后约 10%~38% 有发冷或发热反应,发生严重反应的约 1%~8%。与 RBC 不同,血小板是在室温存放的,有利于各种生物反应调节物的聚集。输注这些细胞因子,即可引起发热反应。如在存放前将白细胞削减至 $5\times10^6$ 以下,即能有效减少与血小板输入有关的发冷或发热反应。

## 变态反应和过敏反应

通常以瘙痒性荨麻疹出现的变态反应(allergic reaction),是受体 IgE 抗体与供体血浆蛋白相互作用引起的。反应一般甚轻,约见于 1%~3% 输血事件,抗组胺剂及短期暂停输入,一般即可收效。

过敏反应(anaphylactic reactions)发生不多,特征为突发性血压下降,支气管痉挛,喉或面部浮肿,休克,颜面潮红,呕吐,腹泻等。以上反应输血开始立即或 45 分钟内发生。鉴别诊断包括与输血相关的急性肺损伤,循环负荷过重,急性溶血反应,脓毒性休克等。过敏反应时也能发生荨麻疹及血管性水肿,发热则鲜有之。

孤立性 IgA 缺乏(每 500~1000 人中约有 1 例)而有 IgE 或 IgG 抗 IgA 抗体存在,与过敏反应的发生有关。治疗为肾上腺素及皮质类固醇,可用于严重反应的治疗。今后输血须以盐水洗涤,清除 IgA,或由 IgA 缺乏供体取血。

## 铁负荷过重

与输血有关的铁负荷过重(iron overload),临床

表现为皮肤色素沉着增多,肝病,糖尿病,心功能失常,关节病,性腺功能障碍等。每单位 RBC 含铁 200~250 mg。输入 RBC 100 单位后,如未接受铁螯合治疗(iron chelation therapy,第225章),就可能发生心脏甚至还有肝、胰及内分泌功能失常。

### 输血后紫癜

输血后紫癜(post-transfusion purpura)病人,在输血后5~14日发生严重血小板减少。患者多为有妊娠史的妇女,几乎都有血小板特异性同种抗体。治疗首选丙种球蛋白静脉输注,治疗性血浆置换(therapeutic plasma exchange)亦可备选。

### 输血的免疫抑制效应

围手术期接受输血的病人,术后感染风险可能增加20%~30%,癌症手术后无肿瘤期亦发生较少。这与输血是否存在任何因果关系,仍有争议。但输血包括白细胞削减输血不会使晚期 HIV 感染病人的 HIV、CMV 及细胞因子被激活。

## 输血传播的疾病

### 细菌污染

与输血有关的死亡中,第二项主要病因是血小板和 RBC 的细菌污染(表165-2)。大多是供血者的暂时性菌血症造成的,或为采血时静脉穿刺处防腐消毒失效所致。血小板是在室温存放的,故发生污染的风险比在1℃~6℃存放的 RBC 大。血小板污染的细菌一般是 B 族链球菌(第308章),金黄色葡萄球菌(第311章),瑞氏假单胞菌(第319章),大肠杆菌(第329章),阴沟肠杆菌(第323章),黏质沙雷菌(灵杆菌,第310章);RBC 则是表皮葡菌(第311章),肠结肠炎耶尔森菌(第331章),解凝沙雷菌等。

患者输血10~550 mL(中位数150 mL)后5~230分钟(中位数45分钟),发生寒战、发热、心动过速、恶心呕吐、气短、血压增高或减低、腰痛等症状。报道的死亡率中,40%是对革兰阴性菌内毒素的反应。

治疗为早期识别和停止输血,应用广谱抗生素及其他临床需要的支持疗法。多数(不是所有)情况下,都能通过革兰染色鉴定细菌。但培养仍属必要。鉴别诊断包括溶血反应,非溶血性发热反应,原有病变加剧等。

### 病毒及其他病原体

核酸试验检出 HCV RNA,HCV 抗体检出时间已由平均82日减至25日。HBsAg 检查虽有改进,但现有方法仍未检出突变株。甲型肝炎的携带状态持续不长,因此只有急性甲肝感染者才能通过输血传播甲肝。

核酸法检查 HIV-1,已使"窗口期"(window period)从22日减至12日。HTLV Ⅰ和Ⅱ都是细胞内病毒,只能由RBC及血小板传播,但不会由血浆和冷

**表 165-2**

**与输血有关的感染风险**

| | 每单位输血风险 |
|---|---|
| 细菌污染 | |
| 细菌培养阳性 | |
| 红细胞 | 1:30 000 |
| 血小板 | |
| 来自全血 | 1:2000~3000 |
| 单采 | 1:2400~5000 |
| 观察到 | |
| 红细胞 | 1:500 000 |
| 血小板 | 1:2500~13 000 |
| 致死性 | |
| 红细胞 | 1:≥700 000 |
| 血小板 | 1:17 000~65 000 |
| 肝炎 | |
| 甲型 | 不多 |
| 乙型 | 1:205 000~488 000 |
| 丙型 | 1:2 993 000 |
| 疱疹病毒 | |
| CMV | 视临床情况而异 |
| HHV 6,7,8 型 | 未证实 |
| 微小病毒 | ? |
| 疟疾 | 1:4 000 000 |
| 巴贝虫病 | 不多 |
| Chagas 病 | 不多 |
| Creutzfeldt-Jacob 病 | 尚无报道 |
| CJD 变异型 | 尚无报道 |
| 梅毒 | 无近期病例 |

CMV=巨细胞病毒;HHV=人类疱疹病毒;HIV=人类免疫缺陷病毒;HTLV=人亲T淋巴细胞病毒。

沉淀物(即非细胞成分)传播。

CMV 血清阴性(第 370 章)的细胞成分输血,传播 CMV 的风险是 1% ~4%,这与输入白细胞削减成分的相关风险是相似的。CMV 血清阴性的同种及自体祖细胞移植受体,CMV 血清阴性 HIV 阳性病人,由 CMV 血清阴性供体接受实体脏器移植的 CMV 血清阴性病人,有可能接受祖细胞移植的 CMV 血清阴性病人,以及 CMV 血清阴性孕妇等,都应给予 CMV 风险低的血液成分,即已做白细胞削减处理或由 CMV 血清阴性者供血。

微小病毒 B19 是第五种病因。急性感染为自限性,但每 3300 ~40 000 名供体中约有 1 例病毒血症。溶血性病变、HIV 感染和实体脏器移植者中,有些在感染此物后发生再生障碍性(aplastic)或再生不良性(hypoplastic)贫血(第 174 章)。妊娠中期感染急性微小病毒,可能发生流产。核酸检查能减少传播风险。

美国每年约有 3 例与输血有关的疟疾(第 392 章),原因是供血者为无症状携带者。输入后潜伏期 7 ~50 日不等(平均 20 日)。鉴别诊断包括巴贝虫病(第 400 章),后者也是无症状携带者通过输血传播的。症状于输血后 7 日 ~9 周开始出现。治疗为正确选用抗微生物药,换血疗法亦有成功报道。与输血有关的 Chagas 病(第 394 章),北美至少已有 6 例报道,大多是输入血小板所致,供体来自中美和南美。

输血传播朊病毒(prion,第 456 章)理论上是可能的,但临床尚未见到。前活性期干预(proactive interventions)包括搁置潜含 Creutzfeldt-Jacob 病(CJD)风险的供体,如有遗传因素或医源性接触的人。为了减少输血传播变异型 CJD 的理论上风险,1980—1996 年在英国留居 3 月以上和从 1980 年至今曾在欧洲留居 5 年以上的人,供血都应从缓。

## 今后展望

无细胞和细胞相关性有包膜和无包膜病毒、细菌及寄生虫的灭活技术,现正积极开发中,这些技术也能阻断 T 淋巴细胞增生,提示也能有效防止与输血有关的 GVHD。人工合成的携氧化合物普遍可用,随时可得。但安全性和有效性尚未得到证实。

### A 级论证文献


❶Herbert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Engl J Med, 1999, 340: 409 - 417.

危重病例所需输血及其对死亡率影响的多中心随机对照临床试验。

❷Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: A randomized controlled study. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 1775 - 1780.

皮下注射红细胞生成素及静脉注射铁剂,矫正顽固性严重充血性心力衰竭病人的轻度贫血,随机对照试验证明:血红蛋白浓度升至 12 g/dL 以上时,左心功能改善,运动耐量提高,寿命延长。

❸TRAP Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. N Engl J Med, 1997, 337: 1861 - 1869.

白细胞削减 RBC 和血小板紫外线 B 照射,可以防止对 HLA 抗原的同种免疫。

❹Collier AC, Kalish LA, Busch MP, et al. Leucocyte-reduced red blood cell transfusions in patients with anemia and human immunodeficiency virus infection. JAMA, 2001, 285: 1592 - 1601.

作者等的研究证明:贫血并有 HIV 感染病人输入白细胞削减 RBC 安全可行,不致使 HIV 活化。


### 推荐阅读


Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window period risk on the American Red Cross blood donor population. Transfusion, 2002, 42: 975 - 979.

由于血液检测技术的提高,近年来输血传播传染病的风险已在减少。

Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, et al. Clinical outcomes following institution of Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. JAMA, 2003, 289: 1941 - 1949.

加拿大全国推行白细胞削减的 RBC 输血疗法,输血后发热减少,死亡率可能也相应减低。

Kopko PM, Marshall CS, Mackenzie MP, et al. Transfusion-related acute lung injury: Report of a clinical look-back investigation. JAMA, 2002, 287: 1968 – 1971.

本文作者的回顾性临床研究,强调对与输血有关的急性肺损伤,应力争做到早期发现并及时上报。

Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 2001, 19: 1519 – 1538.

美国临床肿瘤学会为癌症病人血小板输入提出的指导原则。对血小板输入的临床应用现状,亦有精彩评述。

Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med, 2001, 345: 1230 – 1236.

一般主张:急性心肌梗死的高龄病人,应将血红蛋白浓度保持在 7 ~ 9 g/dL,本文作者研究得出不同结论,指出入院时血细胞比容 30% ~33% 的病人,输血可使短期死亡率减低。

(王贊才 译;朱美珍,范錤 校)

# 第 166 章
# 造血干细胞移植

Steven Z. Pavletic
Julie M. Vose

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation)即从骨髓或末梢血取得造血干细胞和输注的过程,前者即骨髓移植(bone marrow transplantation;BMT),后者是血干细胞移植。大剂量化疗后继以BMT或末梢血祖细胞(progenitor,干细胞)移植,用于血液、免疫和肿瘤性疾病的治疗,正在不断增加。造血干细胞可在全麻下,直接由病人盆骨骨髓多次抽吸(BMT)。另一方面,造血干细胞也能从末梢血中取得,即先行造血生长因子如粒细胞集落刺激因子(GCSF)刺激,再作白细胞清除(leukapheresis)(末梢血干细胞移植)。造血干细胞移植的推出,就有可能对癌症病人动用超致死量化疗或放疗,加大对癌细胞的破坏力度。不仅如此,移植的健全细胞还能重建病人免疫系统,发挥抗肿瘤效应;BMT用于先天性疾病时,则能提供已无某些重要成分缺失的细胞。

## 同种和同系移植

同种骨髓移植(allogenic BMT)或末梢血移植即把供体干细胞转移给另一人。同系移植(syngeneic transplant)约占移植中的1%,是一种特别罕见的情况,供、受双方是遗传学上的同卵双生(identical twins)。同种移植一般考虑用于55~65岁以下病人,偶亦用于年龄更大的病人。但是年龄较大的病人,移植效果常较差,因为移植物抗宿主病(graft-versus-host disease;GVHD)发生率是随年龄的增长而增加的。任何病人作此决定,都要考虑到所有相关因素,不但包括病人的时序年龄(chronologic age),也要注意他(她)的生理年龄(physiologic age)。供体和受体的人白细胞抗原(HLA)必须是相容的;最重要的基因对,包括HLA-A,HLA-B,HLA-C,DR位点等,都在6号染色体上紧密连锁,在单元型(haplotypes)中遗传。同胞手足HLA互配的概率是1/4,但是由于美国家族规模较小,因此只有约30%病人有HLA互配的手足。没有HLA相同手足充当供体的病人,有两个可能的解决方法:通过全国骨髓供体规划(NMDP)找到一位虽非血亲但HLA严密互配的人,或用部分适配的亲属供体。为HLA抗原编码的基因很多,任何两个非亲缘关系的人,主位点上HLA相同的,每10 000人中不到1人。通过NMDP已为400万自愿供体作过HLA测型,约50%病人可以通过检索找到供体。但要找到非亲缘供体,一般需时4月,而对某些发展迅速的恶性病变来说,这个时间可能是太长了。部分适配的同胞手足或胎盘、脐血是干细胞的另一备择来源。脐血干细胞已储存在脐血库中,无需另为操作。脐血中干细胞独特的未成熟生物特性,移植后发生GVHD的较少,HLA互配要求也略可从宽。但由于脐血干细胞数量较小,用于成人常难适合。

找到合适供体后,应以大剂量化疗(单独或与放疗合用)为病人作好接受同种或同系移植的准备。治疗目的是破坏一切残留的恶性细胞;造成足够的免疫抑制,以利新细胞的成活,同时也为新细胞提供所需骨髓空间。用于准备的药物剂量,必须远大于血液学效应,而毒性则很小。大剂量蒽环类抗生素(anthracyclines)对心脏有毒性作用,故常非所宜(第191章)。多数治疗方案都是全身照射结合烷化剂、依托泊苷(etoposide)或阿糖胞苷(cytarabine)。

免疫抑制疗法防止GVHD和移植排异,也是同种移植不可缺少的处置内容。由于受体免疫系统已在大剂量化疗和放疗下破坏,因此移植排异很少发生。最常用于防止GVHD的药物是他克莫司(tacrolimus),麦克酚酸莫非替尔(mycophenolate mofetil),雷帕霉素(rapamycin),以及环孢菌素(cyclosoprine)与

氨甲蝶呤(methotrexate)合用等。为同种造血干细胞移植而实施的预防性免疫抑制不是终生性的,只要达成免疫耐受性,免疫抑制即可停止。另一防止GVHD的方法是消除移植物中供体T细胞。此法处置的缺点是可使疾病复发率增高,整个存活时间似亦未见延长。为加速移植,应在移植后给予造血生长因子(如G-CSF),直到中性粒细胞计数恢复。同种移植方案还包括预防性应用抗病毒药(阿昔洛韦〈acyclovir〉,更昔洛韦〈ganciclovir〉),抗真菌药(氟康唑,fluconazole),广谱抗生素(头孢菌素类,氟喹酮类),抗肺囊虫药(TMP-SMZ,砜剂,喷他脒)等。

同种干细胞移植后复发的白血病(第192章,第193章),有时可由进一步输注同一供体的淋巴细胞而得以控制。供体T淋巴细胞通过称为**移植物抗白血病效应**(graft-versus leukemia effect)的免疫机制,破坏白血病细胞。实体肿瘤有时也有移植物抗肿瘤效应出现。据此提出同种干细胞移植新途径,即非骨髓抑制性移植疗法(nonmyeloablative transplantation regimen),理论依据则是认为同种干细胞移植就是一种形式的免疫疗法,供体淋巴细胞即能藉此消灭恶性损害,无需大剂量化疗和放疗即能收效。

## 自体骨髓移植

自体骨髓移植(autologous BMT)是输注病人自身造血细胞,以重建大剂量化疗和放疗后的骨髓功能。这些被再输注的造血细胞,可以来自病人骨髓,也可来自末梢血液。由于同种BMT有一重大限制,即只有少数病人能得到HLA互配的同胞手足充任供体,故利用自体造血细胞,可使适合移植的病人数量大为增多。自体移植也能安全地用于老人,因为它不存在GVHD问题,而这是老年病人最应担心的。自体造血细胞的缺点是活的瘤细胞有可能污染移植物。自体

**表 166-1**

**同种移植和自体移植的比较**

| 特征 | 同种移植 | 自体移植 |
|---|---|---|
| 年龄上限 | 55~60岁 | 60~70岁 |
| 可行性 | 40~60%病人 | 唯一限制可能是能否收集到足够干细胞 |
| 主要失败原因 | 移植物抗宿主病感染 | 病变复发 |

**表 166-2**

**不同疾病时同种及自体干细胞移植治疗结果***

| | 3年存活率(%) | |
|---|---|---|
| | 同种移植 | 自体移植 |
| **血液系统恶性病变** | | |
| 急性粒细胞性白血病 | 37~60 | 24~59 |
| 慢性粒细胞性白血病 | 46~69 | NU |
| 骨髓增生异常综合征 | 25~73 | NU |
| 急性淋巴细胞性白血病 | 28~61 | 12~44 |
| 慢性淋巴细胞性白血病 | 47 | 84 |
| Hodgkin 病 | NU | 55~81 |
| 滤泡性淋巴瘤 | 60 | 63~81 |
| 弥漫性大细胞性淋巴瘤 | 24~46 | 42~68 |
| 多发性骨髓瘤 | 38~47 | 48~59 |
| 成神经细胞瘤 | NU | 41~53 |
| **非恶性损害** | | |
| 再生障碍性贫血 | 32~76 | NA |
| Fanconi 贫血 | 16~81 | NA |

*根据1994—1999年向国际骨髓移植登记处报告的病例资料。年龄<20岁、病变早期和接受HLA相同的同胞手足移植的病例,一般结果更好。

NA=无资料;NU=非常规应用。

移植病人的复发率,虽比同种移植病人高,但因其他并发症发生较少,因此长期后果似仍相当(表166-1)。为减少瘤细胞对自体移植物的污染,虽已推出种种方法(移植物"净化"〈purging〉),但尚无前瞻性研究证明这些处置切实有效,因为大多数复发都是宿主病变未被完全清除造成的。

## 移植指征

造血干细胞移植现已成为很多疾病的常规治疗项目(表166-2)。美国每年为各种疾病实施的同种及自体移植达17 000次以上(图166-1)。

### 淋巴增生性恶性病变

#### 非 HODGKIN 淋巴瘤

自体移植已用于中度和高度非Hodgkin淋巴瘤的治疗(第195章)。复发病人似最能受惠于此型治疗,如果是在病变仍对化疗敏感期间进行移植的话。●有高危特征并在疾病初次部分或完全反应早期即在拟定的治疗方案中实施移植的病人,似比以常规

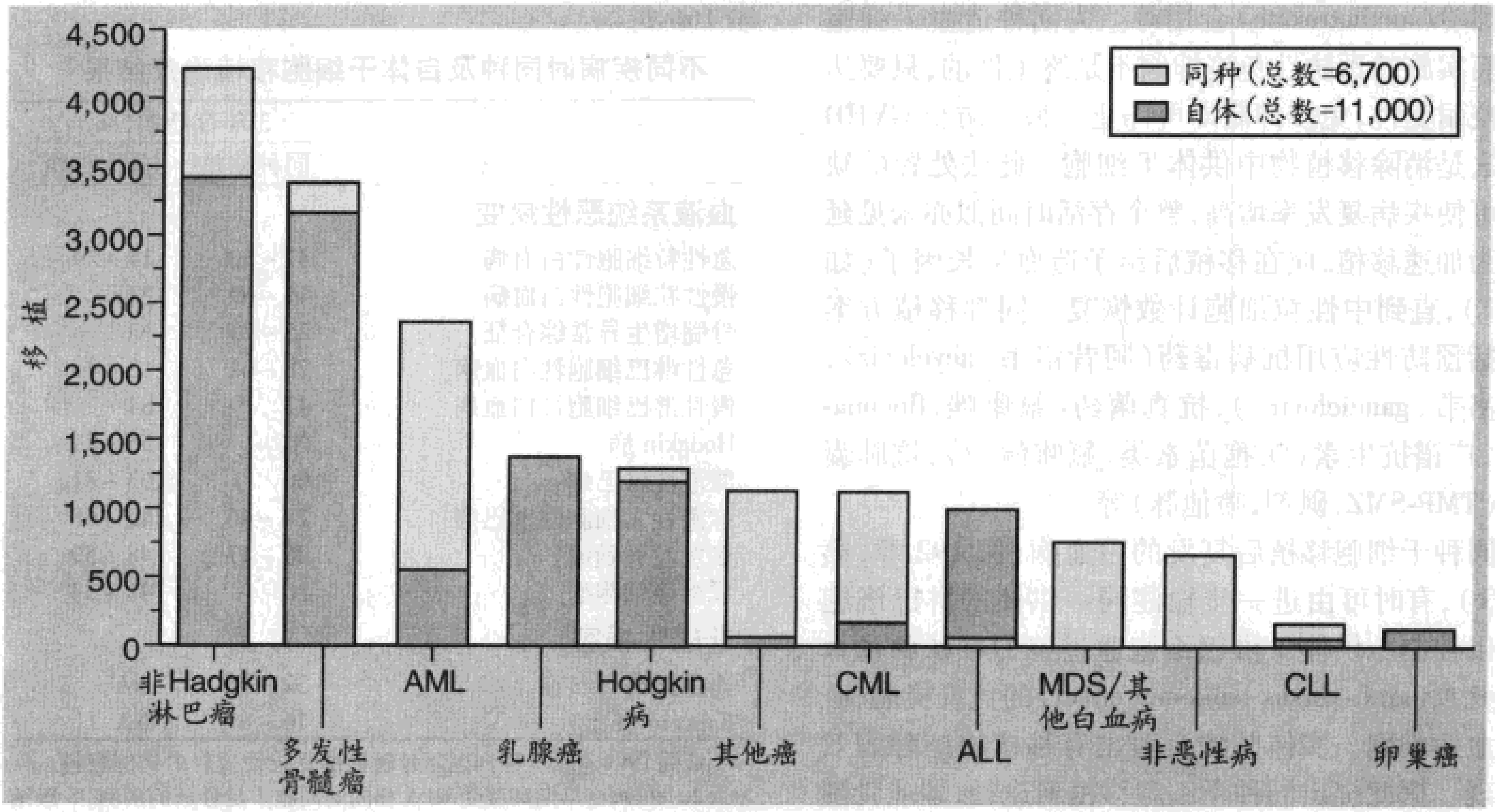



**图 166-1** 2000 年北美血液和骨髓移植指征。ALL = 急性淋巴细胞性白血病;AML = 急性粒细胞性白血病;CLL = 慢性淋巴细胞性白血病;CML = 慢性粒细胞性白血病;MDS = 骨髓增生异常综合征。(资料来自 International Bone Marrow Transplant Registry/Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. 惠允引用。)

方法治疗的类似病人转归要好。以大剂量化疗和放疗加自体移植,治疗病情进展徐缓的病例,40% ~ 60% 未能获得自由存活(随访中位数时间为 3 年),因为末期复发常见,因此要评估这种疗法的长期结果,需要的随访时间要长得多。

## HODGKIN 病

Hodgkin 病复发病人,大剂量治疗继以自体造血干细胞移植的疗法已被广泛接受(第 194 章)。同种移植由于发病率和死亡率增加,尚未得到这样的广泛应用。已接受多次化疗的病人,比预处理较少的病人转归要差。一项小规模随机试验指出:接受大剂量卡莫司汀(carmustine)和依托泊苷(etoposide)继以自体移植的病人,比以较小剂量同样药物治疗不做移植的病人,转归更好。现正对 B 类症状、已有骨髓或肺受累的播散性病变及其他高危特征病人,初次缓解期间所做自体移植进行评估。

## 多发性骨髓瘤

自体和同种移植,已成功用于多发性骨髓瘤(multiple myeloma)病人(第 196 章)。常规骨髓抑制性同种移植最令人关切的是死亡率高。但是随着支持疗法的改善,多发性骨髓瘤病人自体移植时的相关死亡率已减至 1%,随机试验也证明自体干细胞移植病人,存活率高于常规化疗的病人。前期治疗少、肿瘤负荷较小的病人,收效更好。

## 急性原始淋巴细胞性白血病

儿童急性原始淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia;ALL)除少数伴有费城染色体(Philadelphia chromosome,第 193 章)等情况外,常规诱导和巩固化疗,收效极佳。儿童 ALL 的移植疗法,一般应只限于高危病例和初治后反复发病例。成人的移植指征也相似,但成人初治后失败的百分数高得多。

## 慢性淋巴细胞性白血病

B 细胞性慢性淋巴细胞性白血病(B-cell chronic lymphocytic leukemia;B-CLL)治疗未效或已不只一次复发的适选年轻病人,接受亲缘或非亲缘供体移植,可能受益;持续性无病存活率(durable disease-free survival)40% ~60%(第 192 章)。由于同种移植物抗

白血病效应对B-CLL似特别重要,故本病已成为非骨髓抑制性同种移植最为人熟知的适应证之一。作过前期处理的B-CLL病人,自体移植也能获得很高缓解率,但复发率亦高,故最终存活率未必得到提高。

## 骨髓增生性恶性损害

### 急性粒细胞性白血病

由于急性粒细胞性白血病(acute myelogenous leukemia;AML)的低危及中危病人,可以常规化疗收效,因此多数医疗中心只在以下两种情况时进行移植:(1)成人的复发性AML;(2)已有预后不良特征如某些高危染色体改变(包括染色体完全异常或缺失)的病例作为初期治疗的一部分(第193章)。多数研究都证明同种移植可使复发率减低,但总的长期存活率则因移植本身的发病率和死亡率影响,并未提高。

### 骨髓增生异常综合征

其他方面情况均佳的年轻病人,骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome)最好以HLA相同的同胞供体做同种移植(第182章)。但患者多已高龄,移植疗法常难应用。

### 慢性粒细胞性白血病

由HLA适配的同胞供体所做同种移植,可使费城染色体阳性的慢性粒细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia;CML)病人中55%~75%获得长期无病存活(第192章)。年龄较轻,诊断第1年内实施移植,已接受羟基脲(hydroxyurea)而非白消安(busulfan)治疗,尚未大量应用干扰素的病人,收效似更佳。如无HLA适合的亲缘供体,其他供体约可使50%慢性期CML病例收效。但为治疗BCR-ABL阳性CML而推出的有效而无毒性的酪氨酸激酶抑制剂,已使人们对CML的同种移植热情正在减低。

## 实体肿瘤

### 乳腺瘤

大剂量化疗治疗转移性乳腺癌(metastatic breast cancer)的完全有效率,比常规治疗高(第204章)。但是对化疗敏感的Ⅳ期乳腺癌病人中,电化疗获得的无病存活率只有10%~25%,几项随机试验也未证明在总体存活率上有何提高。●因此移植疗法在乳腺癌中的应用已失去热情。

### 其他实体肿瘤

大剂量化疗和移植,已成功用于某些化疗敏感的实体肿瘤的治疗,如睾丸癌(第206章),卵巢癌(第205章),儿童肿瘤如成神经细胞瘤(neuroblastoma)及Wilms瘤。其他化疗无效的实体瘤如黑色素瘤(melanoma)和很多胃肠恶性瘤,移植治疗收效亦差。有人报道转移性肾癌(第203章)经非骨髓抑制性末梢血干细胞同种移植后,退化率甚高,看来同种干细胞移植治疗实体肿瘤仍有可能得到更广泛的应用。

## 非恶性病变

### 免疫缺陷类

Wiskott-Aldrich综合征及重度联合免疫缺陷综合征(severe combined immunodeficiency syndrome)类病变,都已由HLA适合的同胞手足移植或其他供体移植而获得成功治疗(第267章)。

### 遗传病

遗传病如骨硬化症(骨质石化)(osteopetrosis;第258章),Gancher病(第222章),Hurler综合征(第276章)等,同种移植治疗皆已获得成功。同种移植的其他指征还有血红蛋白病如镰状细胞贫血(第171章)和地中海贫血(第168章),获得性血液病如阵发性睡眠性血红蛋白尿(第169章)等。移植应在发生脏器功能衰竭前进行。

### 再生障碍性贫血

严重再生障碍性贫血病,半数以上可由同种移植获得长期无病生存(第174章)。与常规免疫抑制疗法相比,同种移植更易取得血液病变的完全和持久恢复。但对程度较轻的再生障碍性贫血,年逾四旬的病人,以及无适合的同胞手足充任供体的病人,先试行

免疫抑制疗法，再考虑同种移植，一般也是合适的。

### 自身免疫病

自体干细胞移植，建立有耐受性的免疫系统，已在适选系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、硬化病和多发性硬化等病例的治疗中，收到很好效果。现正安排前瞻性随机试验，并与常规疗法进行比较。

## 并发症

### 感染

感染是造血干细胞移植特别是同种移植后发病和死亡的主要原因，这是因为防止或治疗 GVHD，都须实施长期免疫抑制（第 298 章）。细菌感染多与中心静脉插管有关。真菌感染方面，长期大量应用皮质类固醇治疗 GVHD 的病人，最易感染曲真菌（*Aspergillus*）。病毒感染如巨细胞病毒再活化（第 370 章），人类疱疹病毒 6 型，Epstein-Barr 病毒（第 371 章）等。这些病人对季节性呼吸道病毒也是易感的。

同种或自体移植 1 年后，病人应接受以下预防接种：白喉，破伤风，B 型流感杆菌，乙型肝炎，23 价肺炎球菌多糖，甲肝病毒，季节性流感病毒，灭活脊灰病毒等；脑膜炎球菌疫苗则只限暴发性流行区（第 16 章）。麻疹、流行性腮腺炎和风疹活疫苗，则须待移植 2 年后，而且只有在无慢性 GVHD 迹象、未做免疫抑制疗法的情况下，始可接种。家属仍可接受常规免疫，包括流感病毒疫苗，但对口服脊灰疫苗的儿童，患者须避免与之接触，持续约 1 月时间。尽管有这些建议，但对慢性 GVHD 和处于免疫抑制状态的病人，由于免疫功能缺陷，仍未必都能获得保护性免疫。

### 心脏毒性

多数移植中心都注意筛查可因内在心脏病变而使移植操作期间风险增加的病例，虽然如此，仍有少数病人发生心脏毒性，即在移植期间迅速发生，或在以后发生，表现为心律失常，心衰或缺血，这是由于术中大量输液或生理应激加剧所致。病变贴近心包或在该区接受放疗的病人，可能发生心包渗漏（第 74 章）。大剂量环磷酰胺治疗后（第 191 章），可能发生一种特应性心肌病（idiosyncratic cardiomyopathy）。病毒性心肌病亦有报道。

### 肺毒性

肺毒性包括移植期间细菌、真菌和病毒感染。接受某些化疗药物如卡莫司汀（carmustine）的病人，可能发生化疗诱导性肺病（第 191 章），对此一般可以类固醇治疗。同种移植病人，发生巨细胞病毒和真菌感染所致肺炎以及成人呼吸窘迫综合征和病因不明性间质性肺炎的风险增高，慢性 GVHD 本身亦可在肺以封闭性细支气管炎（bronchiolitis obliterans）出现（第 88 章），有时还伴有阻塞性肺炎。

### 肝毒性

与移植有关的肝并发症，最常见的是肝静脉闭塞病（第 150 章）。与此相关的症状是黄疸，肝大和压痛，腹水，体重增加等。还可能发生进行性肝衰竭和多脏器系统衰竭。诱因似为既往肝损伤，服用雌激素，也可能与供体 HLA 配伍不当有关。

### 肾毒性

移植期间因急性肾衰竭需进行透析的情况不多。慎用肾毒药物能减少这类并发症的发生。同种干细胞移植后，可能发生一种严重并发症，即特发性或环孢菌素诱导的溶血尿毒综合征（第 177 章），患者发生末期肾病甚至死亡的风险甚高。

### 移植物抗宿主病

同种移植时，急性 GVHD 表现为移植后百日内出现皮肤、消化道和肝症状。皮肤症候从斑丘疹性皮疹到全身性红皮病及脱屑不等。肝病程度可由胆红素水平评估，胃肠病程度则可由每日腹泻量评估，都随病人年龄增长而增加。其他相关危险因素还有女性供体（特别是经产妇），高龄，供体或病人巨细胞病毒血清反应阳性等。预防性应用环孢菌素或他克莫司，必要时佐以氨甲蝶呤、皮质类固醇或麦考酚酸莫非替尔（mycophenolate mofetil），可使发生率减低，病

情减轻。治疗急性 GVHD 可用大剂量皮质类固醇、抗胸腺细胞球蛋白或不同单克隆抗体。

慢性 GVHD 发生在移植百日后,曾有急性 GVHD 的年龄较老病人,最易发生。症状包括干燥综合征(sicca syndrome),慢性鼻窦炎,皮疹,硬皮病样皮肤增厚,腹泻,消耗症候,肝功能异常等。由于 GVHD 本身影响或对其所做治疗,患者发生感染性并发症的风险亦大为增加。提示生命预后不良的因素是血小板减少,临床症候进行性加重,皮肤受累达 50% 以上,功能状态不佳,胆红素水平增高等。慢性 GVHD 的治疗包括皮质类固醇,环孢菌素,他克莫司,麦考酚酸莫非替尔,沙利度胺(thalidomide),紫外线,其他免疫抑制剂等。

### 移植排斥

宿主具有免疫活性的细胞破坏来自供体的移植细胞,即为移植排斥(graft rejection)。完全适配的亲缘供体移植后,很少发生这种并发症,而接受其他备择供体及移植物 T 细胞匮乏时则发生较多。未做输血治疗的再生障碍性贫血病人,发生移植排斥的较少。

## 后期并发症

随着移植后长期存活人数的增多,多年后出现的晚期并发症也开始为人察觉。

### 继发性恶性损害

用于治疗恶性损害的化疗和放疗有一并发症,即继发恶性损害。自体移植后继发 AML 及骨髓增生异常综合征,已有数起报道。有些研究指出全身照射可使这些并发症的发生增多。同种移植后,继发癌的总发生率 10 年时为 2.2%,15 年为 6.7%。移植后最初 1~2 年内,最常见的恶性病变是与 EB 病毒相关的淋巴增生性病变,实体瘤则以移植 3 年后发生较多。相关危险因素是以抗胸腺球蛋白治疗 GVHD,移植物 T 细胞匮乏,HLA 不相容等;全身照射可能也须列入。

### 不育和性腺功能减退

非骨髓抑制性准备疗法应用日多,发生性腺功能衰竭的风险可能随之减低。全身照射后,几乎都会发生不育(sterility),但也有些接受其他处置的病人,成功妊娠。男子偶见乳腺增大(有时还有压痛),考虑到大剂量治疗后功能性去势(functional castration)的复杂性,对今后存在生育问题的病人,移植前应请生殖内分泌科医师会诊。

### 内分泌功能失常

慢性 GVHD 病人,常因长期类固醇治疗而发生医源性 Cushing 综合征(第 31 章,第 240 章)。尤易置人于病废境地的,是类固醇诱发肌病、髋骨缺血性坏死和骨质疏松等情况。很多人类固醇治疗已历时多月,抽减时可能发生全身不适、恶心、低血压及筋骨痛。这些病人可以用数月时间缓慢抽减,或重新启用生理性补偿量(如泼尼松 7.5~10 mg/d)。甲状腺功能减低(第 239 章)一般与全身照射有关,或为淋巴瘤及其他癌症所做头颈部照射。造血干细胞移植后,约 50%~60% 病人发生骨质疏松(第 258 章)。主要诱因是性腺功能减低,血清钙减低继发甲状旁腺功能亢进,移植后类固醇治疗等。移植前后应做骨矿质密度检查,骨质稀少可以二碳磷酸盐类(bisphosphonates)、钙、维生素 D、雌激素及睾酮等适当治疗。

### 其他并发症

白内障的长期发生率是 20%~30%,与全身照射及类固醇治疗有关(第 465 章)。约半数白内障病人须手术治疗。脱发一般是可逆的,但也有少数为不可逆性,特别是预备疗法中有白消安的。

## 今后展望

利用造血细胞因子刺激免疫重建,祖细胞体外扩增,细胞遗传调节,移植病人支持疗法的改善,GVHD 预防疗法的提高,以及 HLA 配试测型和抗癌新药的进步等,今后移植疗法的安全和功效都能得到提高。能否通过干细胞输注来改善成人脏器功能的问题,也正积极研究中。

## A 级论证文献

❶Philip T, Guglielmi C, Hageenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 1995, 333: 1540-1545.
对化疗仍敏感的非 Hodgkin 淋巴瘤病人,复发后以同种骨髓移植治疗收效比化疗更好。
❷Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med, 1996, 335: 91-97.
作者等的前瞻性随机试验证明自体骨髓移植治疗多发性骨髓瘤,比常规化疗收效更好。
❸Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. N Engl J Med, 2000, 342: 1069-1076.
常规剂量化疗与大剂量化疗加自体造血干细胞移植治疗转移性乳腺癌的比较。

## 推荐阅读

Antin JH. Long-term care after hematopoietic-cell transplantation in adults. N Engl J Med, 2002, 347: 36-42.
有关成人造血干细胞移植后长期治理的最新评述。
Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. N Engl J Med, 2000, 343: 750-758.
非骨髓抑制性同种末梢血干细胞移植后,转移性肾细胞癌消退。本文是最先发表的从临床证明移植物抗实体肿瘤效应的研究。
Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: Current treatment options. Blood 2001; 98: 2039-2043.
酪氨酸激酶抑制剂时代慢性粒细胞性白血病治疗选项的评述。
Latham RJ, Oettgen P. Bone marrow transplantation for the heart: Fact or fiction. Lancet, 2003, 361: 11-12.
有关骨髓移植与心脏的综述。
Vogelsang G. How I treat chronic graft-versus-host disease. Blood, 2001, 97: 1196-1201.
介绍作者治疗慢性移植物抗宿主病的经验。

(王贤才 译;朱美珍,范懿 校)

# 第167章

# 小细胞低色素性贫血

Thomas P. Duffy

为使血红蛋白合成满足正常红细胞(RBC)生成的需要,必须供应充分的铁,并使血红素(heme)和珠蛋白(globin)分子生成的代谢通路保持完好。铁、血红素和珠蛋白三者缺一,都可使RBC的平均红细胞血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration)减低。这些血红蛋白缺乏的RBC一般都是小细胞性(microcytic),红细胞平均容积(mean corpuscular volume)减低,这是在血红蛋白浓度减低的情况下,RBC在骨髓的成熟过程中分裂增加所致。发展到晚期,RBC这种小细胞、低色素性特征,已可从末梢血片上看出(彩页8图167-1),并由电子Coulter计数器RBC测量指标证实。缺铁性贫血早期小细胞性RBC群体的出现,可由RBC分布广度的检查发现,即任何小细胞构成的峰值,都与正常大小的RBC分离(第160章)。

小细胞低色素性贫血特征的存在,就把RBC减少的可能原因缩小到铁、血红素和珠蛋白代谢的某种失常上。再由电子计数器测得的红细胞平均容积和血红蛋白浓度,就能把此型贫血的可能病因,限制在数量有限的损害中。

## 缺铁性贫血

### 定义

铁是血红蛋白分子的核心,关系到血液的携氧功能,因此是体内弥足珍贵的元素,为了保证日常血红蛋白合成中铁的需要,对这种重要资源有一套非常有效的保存和再利用的运作系统。肝、脾、骨髓的网状内皮细胞和肝内间质细胞内,都有以铁蛋白(ferritin)和铁血黄素(hemosiderin)形式存在的铁储备,只有用尽这些储备,血红蛋白合成才会受到限制。因此它在体内铁缺乏的发生过程中是最后出现的,要到铁储备都已动员出来,以保持优质优量的血红蛋白的生成,因此骨髓检查铁储备缺失,是现有贫血系缺铁所致的特异证明。

### 患病率

铁缺乏是世界各地最常见的贫血原因,也是一般内科医师最常面对的医疗问题之一。地域分布决定于膳食缺乏和肠道寄生虫情况,发展中国家尤其如此;美国南部的钩虫感染(第404章)也能构成这种损害。

由于月经和妊娠失血对铁储备的影响,妇女铁缺乏发生率远高于男子。青春期血容量扩增,也能使铁储备减少,如膳食摄入不足,匮乏亦可加剧。即使在物质丰富的社会,很多妇女也可在妊娠期间陷于铁缺乏状态。

### 铁代谢

全身铁含量保持在一定范围,是得到机制上的保证的。但与其他人体组分的情况不同,控制铁含量是通过其进入体内而不是过多时增加排出达成的。由消化道吸收或输入RBC破坏后进入血浆的铁,只能通过抽血或更复杂的铁螯合疗法,才能清除。正常铁代谢偏向于确保铁的充分储备,为此不惜付出铁负荷过重的代价,甚至发生血色病(hemochromatosis),即组织中大量元素铁聚集造成脏器损害(第225章)。

铁在体内主要位于RBC血红蛋白分子中心,或

作为肌红蛋白(myoglobin)分子组分位于肌肉;还有数量较少的铁,是重要组织酶的组分。以铁蛋白和铁血黄素形式存在的铁储备,是在肝、脾和骨髓等处。铁储量男子约 1000 mg,女子约 500 mg,来自衰老 RBC 在网状内皮系统内破坏和吸收铁量过多超过血红蛋白合成的需要。男女铁储备不等,是由于妇女在月经和妊娠方面的需要,已见前述。

体内铁的最小区间是转运铁(transport iron)(7 mg),铁与运载蛋白(转铁蛋白)结合,以利转运。这部分铁虽然数量最小,但却是最活跃的部分,每天周转数次,把铁输送到体内不同部位。转铁蛋白从消化道细胞取得铁,主要送往从事血红蛋白合成的细胞。转铁蛋白也从铁储备库取铁,这是铁储备的日常流通循环。

铁的这种保存和循环利用系统,为铁提供稳定的供应途径,保证日常血红蛋白合成的需要(30~35 mg)。每天只有很少量的铁(1 mg)通过出汗和肠道与尿路上皮脱落的途径丧失。这样的流失量,很易由正常膳食得到补充。合成血红蛋白所需的铁,主要来自 RBC 破坏,RBC 在末梢血中生存 90~120 日后,即被脾内巨噬细胞(macrophages)吞噬,由这些衰老 RBC 释出的铁,可以立即用于血红蛋白合成,剩余的则以铁蛋白和铁血黄素的形式储存。正常铁转运都是为一个目标服务的,即满足人体的铁需要以保持最佳 RBC 质量。

## 吸收

美国正常膳食每日含铁量约 15 mg,每 1000 卡膳食中约含元素铁 6 mg。食物中的铁,肉类中以血红素环存在,其他食品中则是吸收较差的氢氧化铁复合物形式。胃内的酸性环境及所分泌的酶,使食物乳化,释出的铁在小肠吸收;胰分泌液中和酸性 pH,有助于制止铁吸收过多。

铁须以还原即亚铁形式才能吸收。摄入的还原性物质如抗坏血酸和琥珀酸,由于对铁原子价的作用,能促使铁的吸收。有些物质如谷物中的植酸,茶中的鞣酸,抗酸剂,某些抗生素(如四环素)等,则可与铁络合而阻碍其吸收。铁吸收主要是在十二指肠和空肠上部。高铁(ferric iron)由十二指肠高铁还原酶还原为低铁形式(ferrous form)。吸收不良和胃空肠吻合使此区改道,都可能造成铁缺乏。

铁吸收可以根据人体需要,在很大范围内进行调节。正常人为防止铁负荷过重,只能吸收膳食中铁量的 1/10。但限制铁吸收的确切机制即"黏膜屏障"(mucosal curtain)作用,现仍未详;铁流通动态的某些方面,似能起到调控作用,因为在溶血性贫血、无效造血(ineffective erythropoiesis)和血液缺氧状态时,铁流通增加。所有这些情况也都伴有铁吸收的增多。限制跨越胃肠细胞膜的铁量,可使黏膜屏障效应减低,人体不需要的铁,即在消化道黏膜细胞内转为储存分子,当这些细胞在细胞正常更新周期中脱落时,铁亦随同丧失。铁缺乏时,机体至少能把吸收效率提高 5 倍,很快就能使缺乏得到补偿。铁缺乏状态时,需铁殷急,吸收的铁大多直接通过细胞,进入血浆并与转铁蛋白结合。血色病 *HFE* 基因产物影响肠内吸收效率,血清转铁蛋白受体起 *HFE* 配基作用。

原发性血色病(第 225 章)时铁聚集,估计就是这些机制未能正常互动所致。患者在体内铁已超负荷的情况下,仍在吸收铁。胰功能障碍(第 145 章)时铁亦吸收增多,是由于缺乏正常胰分泌液对 pH 的作用。慢性酒精中毒时(第 17 章)常见的铁负荷过重,部分也是由于铁吸收失去这种制约。

## 转运

转铁蛋白是一种糖蛋白,分子量约 80 000,由肝实质细胞产生,产量与这些细胞中的铁储备为反相关。缺铁性贫血时转铁蛋白水平即铁结合量(iron-binding capacity)增高的特征,部分亦可由转铁蛋白产量与铁需要量适应得到部分解释。转铁蛋白能结合 1~2 个高铁,与此同时,还有同等数量的碳酸氢离子被结合,而后者是促使铁与结合蛋白分离的。

转铁蛋白与铁结合,保护机体免于元素铁的毒害,也使这种分子在血浆中的溶解度增加。发育中 RBC 表面有转铁蛋白受体,受体多少与血红蛋白能力直接相关。血清中也有少量转铁蛋白受体。转铁蛋白结合铁与细胞受体相连,复合体通过胞吞作用(endocytosis)进入 RBC;空泡中 pH 改变后,复合体即解离。铁被释出,进入血红蛋白合成环,铁蛋白则离开

细胞,用于其他铁分子。血浆中转铁蛋白以其结合位点进行定量测定,即**血浆总铁结合量**(iron - binding capacity of plasma)。正常情况下,总铁结合量只有1/3是饱和的,血浆中转铁蛋白总量约300 mg/dL。

铁水平有昼夜波动,以清晨水平最高;正常铁水平一般为60 ~ 180 mg/dL。血浆中还有少量铁以储备分子铁蛋白的形式存在,它的浓度一般可以反映骨髓中铁储备情况。铁还与乳铁蛋白(lactoferrin)结合,它是中性粒细胞颗粒释出的铁结合蛋白,估计与防御感染有关。乳铁蛋白很快把铁隔离在网状内皮细胞中,剥夺微生物的铁,而对大多数微生物来说,铁都是必不可少的生长因子。

## 铁动态

利用放射性标记的铁 - 59 所做铁动态测定(ferrokinetic measurements),可以对铁吸收、铁在骨髓的通过时间(transit time)以及血浆和红细胞铁流通作出定量评估。这些检查可以确定铁在体内摄取、转运和发送的缺陷部位,但目前都只限于科研领域,临床尚难常规应用。

## 发病机制

铁在体内的保存和循环利用,极大地缓解了日常血红蛋白合成中对铁的需要。只有经过长期负铁平衡,并使铁储备在此期间消耗枯竭,才会发生缺铁性贫血。虽然铁摄入或吸收不足,能造成铁匮乏,但缺铁的最常见原因仍是消化道中病损的失血和月经及妊娠性需求的增多。

### 铁摄入减少

保持体内铁平衡,男子每日只需吸收铁 1.0 ~ 1.5 mg,女子由于经血流失,需要吸收的铁较多(2 ~ 3 mg)。每 mL 血约含铁 0.4 mg,因此每月经血流失(约60 mL),使得妇女每月须多吸收铁 20 ~ 30 mg。妊娠期间母亲血量扩增,加之胎儿血红蛋白合成的需要,常使铁储备本已处于边缘状态的妇女不堪重负,故须补铁以防发生明显贫血。

由于正常美国膳食的铁与热量比为每1000卡含铁6 mg,因此男子膳食摄铁一般无短缺之忧,有些节食妇女则因未能相应增多而可能陷于缺铁状态,但并无明显贫血。与膳食有关的铁缺乏,可因胃酸缺失而加剧,因为无酸对铁吸收为负面影响;但单由胃酸缺失也很少引起缺铁性贫血(第137章)。

胃空肠吻合术(gastrojejunostomy)和口炎性腹泻(sprue,第141章)可因失去必需的黏膜面积和肠通过时间加速而引起铁缺乏。胃空肠改道后,吻合处黏膜损害所致失血,是酿成铁缺乏的主要原因。

现在改用非铁质炊具,使膳食中这一丰厚的铁源不复存在。素食主义者亦可使膳食中铁摄入减少。

铁缺乏者可能发生怪异食癖,并由此构成恶性循环。这种称为异食癖或食欲倒错(pica),是现知唯一一种由于正常人体要素缺乏而发生的强迫性食欲或行为的实例。患者可能癖食黏土(食土癖,geophagia),而这对肠内铁有螯合作用,故可使问题更为加剧。还可能嗜食冰(食冰癖,pagophagia)或淀粉(食淀粉癖,amylophagia)。补铁后可使这些怪癖得到矫治,患者不一定伴有贫血。

### 铁丧失增多

无论男女,缺铁性贫血的最常见病因都是失血,男子失血最常见原因是消化道出血,妇女则是月经失血。对男子和绝经后妇女来说,缺铁性贫血的含义是相同的,首先要想到消化道损害,直到另有证实(第133章)。即使粪便隐血阴性或无黑便史,消化道检查亦不可少,因为铁缺乏很多都与消化道有关。铁缺乏可能是肠道潜伏癌症的初发征象(第200章),像结肠右侧肿瘤就常有这种临床症候。还有很多其他胃肠损害,如大裂孔疝(第136章),溃疡病(第138章),炎症性肠病(第142章),血管发育不良(第144章)等,都可能以铁缺乏症候出现。

常用于关节炎类病变治疗的阿司匹林和非类固醇抗炎药口服可能发生消化道失血。铁损失过多的次常见病因如尿路出血和肾脏对RBC的破坏,释出的血红蛋白被肾滤出;装有机械性心瓣膜的人,血流通过人造瓣膜表面时可能发生损伤性RBC破裂。有些肺出血性病变发生后,由于铁在肺内被封隔,也使机体无法动用这些封存的铁。多次捐赠血液,也能

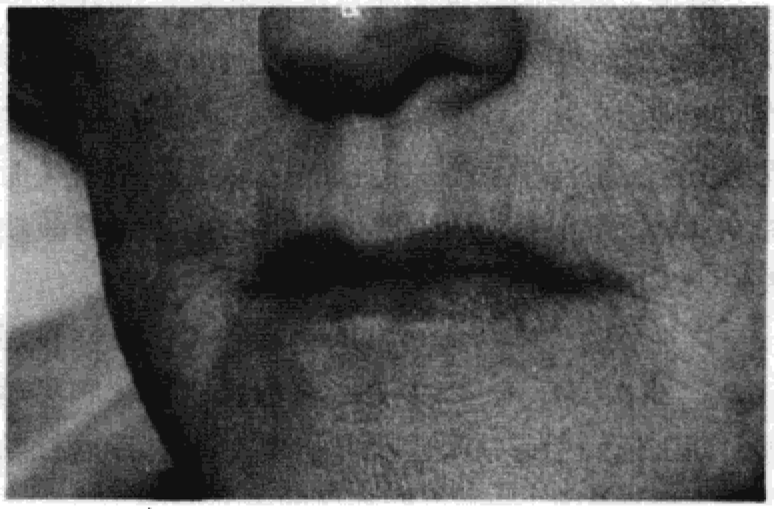


图 167-3 缺铁性贫血患者的口角炎。像贫血的其他体征一样，口角炎虽非特异性改变，但也说明须作全面血液检查。（由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003, 惠允引用。）

造成铁匮乏。

## 临床表现

缺铁性贫血表现为一定程度的疲困，疲困程度超出贫血程度，可能是由于组织中必不可少的含铁酶类不足，肌肉产生的能量也随之减少。这种贫血以输注 RBC 的方法治疗，症状只能得到部分缓解；只有补铁，才能真正解除患者的疲困症状。

铁缺乏虽有几种典型临床症候，但就此症的高发率来说，所有这些症候都甚罕见。舌痛（舌炎；彩页 8 图 167-2），舌乳头萎缩，口角糜烂（口角炎；图 167-3）等，都是铁缺乏的口腔症候；胃黏膜萎缩及胃酸缺失，已是该病的进一步发展。缺铁者的萎缩性鼻炎和鼻分泌物臭味（臭鼻症，ozena），可能发展至嗅觉缺失（anosmia）。铁缺乏者面色还可发绿（绿色贫血即萎黄病〈cholorosis〉），维多利亚时代文献中，此征大多见于青春期缺铁少女，指甲质脆和匙形甲（凹甲，koilonychia）是提示铁缺乏的末梢症候。

由于食管蹼所致咽下困难，最常见于铁缺乏的老年妇女，此损害属于 Plummer-Vinson 或 Paterson-Kelly 综合征，患者以后可能并发食管癌（第 136 章）。补铁后食管蹼也未必消失，可能须以食管扩张来解除症状。

脾大也被认为是铁缺乏的相关表现，但真实原因可能是由于另有或伴有地中海贫血（第 164 章）。假脑瘤（pseudotumor cerebri）作为铁缺乏的罕见伴随症候亦有记载。

## 实验室检查

发展典型的缺铁性贫血，实验室检查所见包括 Coutler 计数器检出的所有 3 项指标的减低，即红细胞平均容积、血红蛋白和血红蛋白浓度。但在缺铁性贫血早期，由于 RBC 中缺铁群体在 RBC 总量降至 31% ~32% 时，才会出现小细胞性指标；而正常色素、正常细胞性贫血（normochromic, normocytic anemia）则是缺铁性贫血的最早表现。

末梢血片检查（图 167-1）所见铁缺乏时的小细胞低色素性改变，一般已由 Coutler 计数指标所取代。血清铁和转铁蛋白（总铁结合量）水平有助于落实铁缺乏诊断，血清铁水平减低，转铁蛋白水平增高，致使转铁蛋白饱和度 <10% ~15%。铁缺乏时转铁蛋白水平增加，是由于肝合成此物增多，从血红蛋白合成处释出的空载转铁蛋白（apotransferrin）（即未载铁的运载蛋白）释出增多。铁缺乏时，血清转铁蛋白受体水平增高，也是能作测定的，但诊断铁缺乏，一般无需作此测定。倒是血清铁水平减低本身，并不能据以诊断铁缺乏，因为很多系统性情况都能使血清铁水平发生改变。铁蛋白水平也能提示铁缺乏，无并发症铁缺乏时，血清铁蛋白水平 <10 ng/mL。血红素合成的最终步骤是铁进入原卟啉环（protoporphyrin ring），因此铁发送不足所致游离红细胞原卟啉水平增高，也是缺铁性红细胞生成的另一标志。

RBC 指标结合血清转铁蛋白饱和度或铁蛋白水平，一般即可诊断铁缺乏。但是由于在感染、炎症、恶性病变和饥饿等情况时，血清转铁蛋白饱和度及铁蛋白水平都会受到影响，因此如对是否确有铁缺乏存在持疑，骨髓铁储存仍不失为最终判定标准，即骨髓巨噬细胞无铁，含铁粒的 RBC 前体 <10%。铁储备缺失，即可确定为铁缺乏类病变，也是诊断这类病变的金标准。血清转铁蛋白水平也有助于缺铁与慢性病性贫血的鉴别。

## 治疗

缺铁性贫血的识别和治疗，必须尽可能确定并矫

治其病因,贫血只是内在基础病变一项重要症候,可能出于良性原因,如服用阿司匹林所致,也可能是危及生命的潜伏癌症。治疗贫血而不去追查病因,可能意味着失去在可治期发现癌症的唯一机会。

治疗缺铁性贫血的困难在于:药用铁剂常引起恶心、消化不良、便秘和腹泻。症状轻重常与口服铁剂中铁含量高低有关。最常服用的制剂硫酸亚铁(ferrous sulfate),每片300 mg中,含元素铁60 mg,空腹服药吸收最佳,但为提高耐受性,常让病人随餐服药。多数病人以每日服药一次开始治疗,都能很好耐受,渐增至每日3次的终量。持续耐受不良者,可改用葡萄糖酸亚铁(ferrous gluconate),但因本品元素铁含量较低,矫治铁缺乏状态所需用药时间较长。无论以何药治疗,都须以血清铁蛋白测定检验补铁是否达标。

市场上铁剂种类很多,但就成本效益而言,这些制剂中没有一种比硫酸亚铁片效率更好的。抗坏血酸和琥珀酸虽能增加铁吸收,但就正常情况下机体铁吸收功能而言,在铁剂中添加这些成分实无必要,徒使费用增加。肠衣铁片可能应予禁用,因为它可能使药物在小肠上段无法吸收,而这里正是铁吸收主要部位。液态铁制剂对有些病人可能耐受较好;对胃空肠吻合及肠通过时间加速的病人,吸收也较好,但铁盐会污染牙齿,故应以麦秆(吸管)吸服铁溶液。

启用铁剂治疗时,应留下网织红细胞计数(reticulicyte count)和铁蛋白水平的基础记录。在补铁治疗下,疲困乏力症状第1周即可改善,但网织红细胞数须待7~10日才能达到峰值。服药2~2.5周,血红蛋白水平还不会增高,每日铁剂治疗约需2月,血红蛋白水平才能恢复正常。铁储备是否已重建,铁剂疗法能否停止,须由铁蛋白水平测定来决定。铁蛋白水平恢复正常,才能证实铁储备确已完成。

疑为缺铁性贫血病人,铁剂治疗收效,也能反过来证实诊断。月经过多(menometrorrhagia)的青年妇女,就常作这种诊断性治疗试验。铁剂治疗后7~10日,网织细胞计数回升,以后血细胞比容(hematocrit)也恢复正常,是诊断铁缺乏的廉价简便方法。

少数不能耐受或胃肠道不能吸收铁剂以及亟待大量铁剂补偿慢性失血的病人,较好的注射疗法是静脉注射葡萄糖酸高铁(ferric gluconate)。患者应先以试验量2 mL(含元素铁25 mg)加生理盐水50 mL,60分钟注人,观察是否对本品过敏。透析病人血清铁蛋白水平以 > 100 μg/L为宜,以确保对红细胞生成素(erythropoietin)的良好回应。葡聚糖铁(iron dextran)也曾是备择药,但本品安全性较差,故如有葡萄糖酸高铁,不宜推荐。

## 预后

缺铁性贫血的预后,完全决定于贫血的内在病因。铁缺乏本身一般不会影响预后,因为它只要被发现,就不难矫治。诊断的重要性在于确定造成这种情况的内在病因,并予治疗,只有这样,贫血才不致复发(第133章)。

# 不是铁缺乏引起的低色素性贫血

由于贫血被确定为低色素性,病因即限制在铁、血红素和珠蛋白代谢的某种异常上,而排除铁缺乏的病因,又把选项缩小到血红蛋白其他组分的代谢异常。在某些种族中,低色素性贫血应多考虑珠蛋白链合成异常(地中海贫血,第168章)。铁粒幼细胞性贫血(sideroblastic anemia)是血红素合成失常引起的铁负荷性贫血;提示此症的线索是血清铁蛋白水平几近完全饱和,这与铁缺乏的改变是迥然不同的。但确诊须由骨髓检出环状铁粒幼红细胞(ringed sideroblast),这是此病的特异性病征。

## 慢性病性贫血

一般说来,缺铁性贫血是最常见的贫血,但住院病人中最常见的贫血则是慢性病贫血(anemia of chronic disease)。这是血液系统对感染、炎症、恶性病变和外伤等各种系统性损害作出的共同反应。贫血中度,血细胞比容常在28%~32%范围。60%~70%病例为正常色素、正常细胞性形态学改变,其余为小细胞低色素性贫血。尽管骨髓中铁负荷过重,但慢性病性贫血是以血铁过少(hypoferremia)为其典型表现。慢性病贫血与缺铁性贫血混淆,是因为二者都有小细胞征和血铁减少的特征。慢性病贫血时,除了RBC生成的有关改变外,还有对发育中RBC发送铁

的缺陷。

## 病因和发病机制

慢性病贫血至少有3种不同的发生机制，这是在系统性疾病发生后数周内出现的贫血，骨髓并未受累，也不是系统性疾病的血液并发症。RBC破坏加速，铁动用和发送异常，以及细胞因子对造血的抑制作用，都被认为有不同程度影响。已注意到RBC寿命稍有缩短，也许是由于网状内皮系统刺激引起的RBC的血管外隔离。慢性病贫血时溶血只是轻度，对此宿主并未作出适度网织红细胞反应以事补偿，说明主要缺陷是增生不足而非溶血。

慢性病贫血时铁检查的特征是血清铁和转铁蛋白水平减低，而不是铁缺乏时的转铁蛋白水平增高。虽然如此，慢性病贫血时转铁蛋白饱和度仍可与铁缺乏时重合，这也是二者易于混淆的另一原因。尽管网状内皮中铁负荷过重，但慢性病贫血仍然是缺铁性贫血（sideropenic anemia），血清铁蛋白水平和骨髓铁储备则是增高的。

慢性病贫血时血铁减低的原因，仍未充分阐明。铁掺入库存铁蛋白的比例失调，可以解释何以所有与慢性病贫血有关的情况，都以铁蛋白增高为急性期反应物（acute phase reactant）。对此型贫血的血铁减少还可提出另一解释，即也可看做一种营养缺乏，因为微生物和恶性损害的生长与增殖，都需要铁。面对感染和癌症，正常铁代谢是转向增强机体防御的方面，以御强敌。作为多形核白细胞产物的乳铁蛋白，则是把铁的发送从RBC（它没有乳铁蛋白受体）转向单核－巨噬系统细胞。恶性组织也能改变铁的发送方向，因为很多肿瘤都有嗜铁细胞（siderophores），能从周围血浆中提取铁。慢性病贫血时血清铁水平下降，正是由于铁被抽走的缘故，但血铁减低不会是贫血的主要病因。对这些病人使用铁剂，不能矫治贫血，故无需以此治疗。血铁减低对机体是有利的，因为它能限制细菌和瘤细胞生长，而贫血则是抗御入侵付出的代价。

铁蛋白生成增多和乳铁蛋白联系，不是慢性病贫血时血铁减低的仅有因素，现在认为血清铁水平减低只是机体对感染、癌症和炎症作出的更广泛性反应的一部分。这些对机体的系统性威胁，引起的一系列细胞因子连锁反应，是由巨噬细胞释出的IL-1启动的。由此引起组合和分解性反应，急性期反应物如C反应蛋白、结合珠蛋白（haptoglobin）、血浆铜蓝蛋白（ceruloplasmin）、纤维蛋白原、铁蛋白等增高，血清铁及血细胞比容则减低。肿瘤坏死因子或恶病质素（cachectin）释出，也在贫血发生中扮演重要角色，它是巨噬细胞产物，也是细胞因子网络的一部分。注射这些物质，能引起慢性病的食欲不振和体虚、消瘦，抑制红系前体细胞生长，红细胞生成素不足状态（hypoerythropoietin state）则是激素绝对缺乏或其对骨髓的作用削弱造成的。慢性病贫血是骨髓的“恶病质”（cachexia），也是面对感染、癌症或炎症性病变的威胁时，骨髓分担的机体防御反应。

## 临床表现

慢性病贫血本身一般不会引起症状。贫血甚轻，病人能充分耐受，除非还另伴有能对机体构成威胁的情况。发现慢性病贫血的重要性在于追索其内在病因。但它是始发征象，提示隐含疾病。

## 诊断

慢性病贫血是中等程度（血细胞比容一般28%～32%）的正常色素、正常细胞性贫血，各种病变如癌症、感染、炎症或外伤等的早期即可发生。铁指标一般反映为血铁减少和铁结合量减低。约30%～40%病例为小细胞性贫血而易与铁缺乏混淆，转铁蛋白饱和度则可比铁缺乏时低。血清铁蛋白和血清转铁蛋白受体水平有助于缺铁性贫血与慢性病贫血的鉴别。铁缺乏时，血清转铁蛋白受体水平相对于铁蛋白水平明显降低来说是增高的。慢性病贫血的特征是铁蛋白水平增高，常>100 ng/mL。如果铁缺乏和慢性病贫血都有，像某些类风湿性关节炎（第278章）即有此情形，则可由血清转铁蛋白受体水平增高发现铁缺乏，否则就可能由于慢性病贫血时铁/转铁蛋白水平的改变而被掩盖不显。骨髓铁储备也能区分二者，因为慢性病贫血时骨髓尚有铁储备；而骨髓铁储备缺失的情况下，小细胞低色素性RBC改变只

有铁缺乏。

## 治疗

慢性病贫血是基础病变的继发征象,只有识别并矫治该病,才能使之成功恢复。患者虽有血铁减低的改变,但铁剂治疗于事无补,不能矫治贫血,对此病常有的铁负荷过重更无助益。输血一般亦无必要,因为贫血甚轻,患者对此一般亦耐受良好。由于慢性病贫血是细胞因子诱导红细胞生成素不足状态引起的,应用红细胞生成素可以解决这种缺陷,但此举一般亦无必要,因为慢性病贫血一般都不严重。

## 铁粒幼细胞性贫血

铁粒幼细胞性贫血(sideroblastic anemia)是低色素性贫血的罕见病因,是血红蛋白分子中血红素组分异常所致。血红素合成的最后步骤是铁掺入原卟啉环,而它是在发育中 RBC 线粒体及其附近合成的。原卟啉产生的多个环节中任何一处缺陷,都会使铁的发送和掺入血红素不相匹配。这种失调就能造成线粒体的铁负荷过重,因为缺乏促使 RBC 进一步摄铁的反馈性抑制剂血红素。发育中 RBC 的核周为载铁线粒体据有,这样的细胞即称为"环状"铁粒幼细胞。骨髓内 RBC 以普鲁士蓝染色,就能见到核周的这些铁粒(图 167-4)。正常铁粒细胞的铁颗粒数量少,分布遍及胞浆。而铁粒幼细胞性贫血的特征则是铁聚集在线粒体内。

低色素性贫血病人如有血铁增高而转铁蛋白饱和度几近完全的矛盾现象,即为提示此型贫血的线索。低色素性改变是由于原卟啉环合成不足,致使受累细胞的血红蛋白较少。

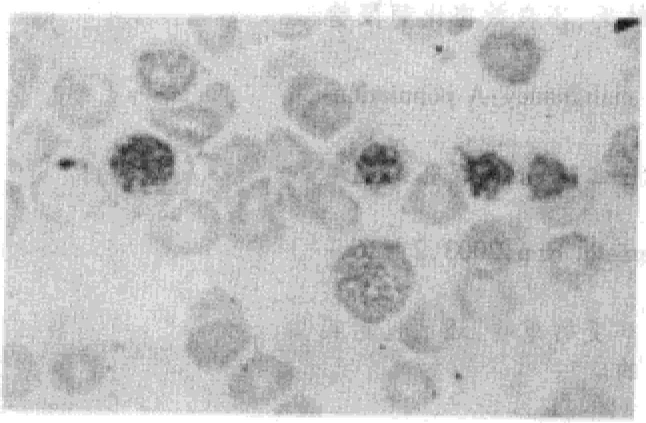


**图 167-4** 铁粒幼细胞性贫血。骨髓普鲁士蓝铁染色显示环状铁粒幼细胞,它们是有核红细胞前体,核周为载铁线粒体环。

## 发生机制和分类

原卟啉环合成的多步骤过程,有赖于细胞线粒体表面和周围几种连续性酶反应。这个过程中任何阶段发生故障,无论是酶缺乏还是线粒体结构或功能失常引起的,都会使原卟啉合成发生缺陷。故障可能是遗传的,也可能是合成途径中的获得性缺陷。前者如线粒体和核的遗传突变。像人体其他代谢途径的异常一样,药物和毒素也是获得性铁粒幼细胞性贫血的主要病因,其次是克隆性障碍,为骨髓增生异常(myelodysplasias)中的一个亚类。

铁粒幼细胞性贫血的主要损害使得铁的发送与其掺入血红素间不相匹配。未掺入的铁聚集在线粒体,使得这种重要细胞器受到伤害。线粒体铁负荷过重,还使无效造血更为加剧。有些病人通过精心策划的静脉放血,清除线粒体的存铁,矫治这种继发损害,可使贫血得到改善。

铁粒幼红细胞性病变在末梢血中的形态学特征是低色素性 RBC 群体。转铁蛋白水平饱和,铁蛋白增高,但一般不会达到血色病时的水平。末梢循环中,也能见到少数含有铁粒即 Pappenheimer 小体的 RBC。诊断铁粒幼红细胞性贫血须在铁染色的骨髓内检出环状铁粒幼红细胞,它们是核周有铁粒聚集的有核 RBC。

## 获得性铁粒幼细胞性贫血

### 特发性顽固性铁粒幼细胞性贫血

老人的低色素性贫血并常伴有大细胞性(而非小细胞性)指标,是以红系改变为主的骨髓增生异常综合征(第 182 章)。RBC 常有两种形态,即低色素和正常色素性细胞,比例不一。低色素性细胞来自骨髓内环形幼红细胞的克隆性群体。此病病因仍待澄清,但化疗后发生的改变提示是与红系细胞正常发育有关的染色体物质损害所致。

损害是慢性的，可能只限于红细胞系，除血红素合成缺陷外，还有无效造血。此症还能演变为白血病，但是否变和何时演变，尚无可靠预测因素（第193章）。转化为白血病的常见前驱表现是白细胞减少，特别是伴有白细胞发育异常（假性 Pelger-Huët 异形）和血小板计数改变时（彩页8图167-5）。

治疗仍有争议。吡哆醇（维生素 $B_6$）（pyridoxine）虽是血红素合成起步必需的维生素，但应用药学剂量的吡哆醇，一般无何功效；雄激素及红细胞生成素亦鲜有助益。病变可能为慢性过程，无需输注RBC，除非已进入晚期，但长期输血支持，可致继发性血色病，可能须以去铁胺（deferoxamine）螯合治疗。

铁粒幼细胞性贫血可能是在多种内科病时发现的，包括类风湿病，癌症，内分泌病等。但与这些病变也许并无因果关系，因为有关内在病变矫治后，贫血并未随之消失。因此内科病的影响很可能是使本来未被察觉的贫血暴露出来。

### 与药物或毒素有关的铁粒幼细胞性贫血

大量饮酒（第17章）持续数周，可在不伴有任何维生素缺乏的情况下，发生铁粒幼细胞性贫血。估计是由于乙醇干扰吡哆醇代谢和吡哆醇在卟啉合成中作为δ-氨基乙酰丙酸合酶（δ-aminolevulinic acid synthase）环节辅酶的必需作用。乙醇又是线粒体毒素，贫血可能与线粒体功能损害有关。

酗酒所致铁粒幼细胞性贫血时，停止饮酒后，骨髓损害仍可持续7~10日。铅（第20章）、氯霉素和几种抗结核药也能损害这条代谢通路。所有这些药物或毒素都能干扰原卟啉环合成的起始步骤，铅则还能阻碍另一环节，即血红素合成酶在此通路的最终环节中促使铁进入血红素环。

### 遗传性铁粒幼细胞性贫血

遗传性铁粒幼细胞性贫血是性连锁隐性遗传方式，以中至重度低色素正常细胞性贫血最为常见。有些宗族此症是由于点突变（point mutation），造成红细胞δ-氨基乙酰丙酸合酶同工酶靠近磷酸吡哆醛结合处的氨基酸改变。贫血一般要到成年早期才会显现，吡哆醇治疗有效，所需剂量不一，但一般都远大于日常对该维生素的需要量。

线粒体细胞病还能引起先天性病变，此时铁粒幼细胞性贫血与胰、肝、肾功能失常关联，如 Pearson 综合征时。这些罕见病变累及婴儿，估计是线粒体DNA遗传突变，造成受累器官的氧化磷酸化缺陷。

## 推荐阅读

Alcindor T, Brieges KR. Sideroblastic anemias. Br J Hematol, 2002, 116:733-743.

有关铁粒幼细胞性贫血病理生理和临床含义的综述。

Fishbone S, Wagner J. Sodium ferric gluconate complex in the treatment of iron deficiency for patients on dialysis. Am J Kidney Dis, 2001, 37:879-883.

作者等的经验证明：葡萄糖酸铁钠复合物静脉注射治疗透析病人的铁缺乏，不良效应比葡聚糖铁少。

Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, et al. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: A population-based cohort study. Am J Med, 2002, 113:276-280.

作者等以群体为基础的队列研究指出：绝经前妇女缺铁，无论是否伴有贫血，都很少存在消化道癌。

Means RT, Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. Curr Hematol Rep, 2003, 2:116-121.

复习慢性病性贫血的近期进展，指出它已超出慢性感染、炎症及肿瘤等病变的范畴，还已包括其他某些病变，这些病变的性质虽常属急性，但发生贫血的机制则是相同的。

（王贤才 译；朱美珍，范铭 校）

# 第168章
# 血红蛋白病:地中海贫血

Griffin P. Rodgers

地中海贫血综合征(thalassemia syndromes)是一组异质性遗传性贫血,特征为成年型血红蛋白四聚体(Hb A)的一种以上珠蛋白链(globin chain)亚单位合成缺陷。β-地中海贫血时,β链生成相对α链为少;α-地中海贫血时相反。与地中海贫血有关的临床症候,是血红蛋白生成不足和珠蛋白亚单位聚集失去平衡共同造成的。前者引起低色素(hypochromia)和小细胞征(microcytosis),后者则可致无效红细胞生成(ineffective erythropoiesis)和溶血性贫血(hemolytic anemia)。临床表现不一,从无症状的小细胞低色素到严重贫血,如未治疗,可致胎儿宫内夭折或在儿童早年夭亡。临床异质性反映原发性生物合成缺陷和共同遗传到的调节因素轻重不同,包括胎儿血红蛋白亚单位合成加速,范围广泛的细胞和循环调适因素(adaptive factors)的总体效果,可能还有尚未为人识别的环境因素等。它们与血红蛋白病(hemoglobinopathies)不同,后者是α或β珠蛋白基因编码序列突变引起的,正是这些突变,改变了蛋白结构,引起其他

**表168-1**

**地中海贫血的临床分类**

| 分类 | 基因型 | 病情轻重* | 治疗 |
|---|---|---|---|
| **α-地中海贫血综合征** | | | |
| α⁺携带者(静寂) | $-\alpha/\alpha\alpha^{\dagger}$ | 静寂 | 无 |
| α地中海贫血性状 | $-\alpha/-\alpha$; $--/\alpha\alpha$ | 轻度 | 无 |
| Hb H病 | $-\alpha/-\alpha$; $--/\alpha\alpha$ | 轻至中度;溶血性贫血 | 叶酸;回避氧化剂;必要时输血支持及脾切除术 |
| 胎儿水肿 | $--/--$ | 致死性 | 及早转往高危产科处理中心 |
| Hb Constant Spring基因型 | $\alpha\alpha^{cs}/\alpha\alpha$ | 静寂至轻度 | 无 |
| **β-地中海贫血综合征** | | | |
| 轻型β-地中海贫血(性状) | $\beta/\beta^{+}$‡ | 静寂 | 无 |
| 中型β-地中海贫血 | $\beta/\beta^{0}$;$\beta^{+}/\beta^{+}$;$\beta^{+}/\beta^{0}=\beta^{+}$ Hb E/$\beta^{0}$ | 中度至严重 | 叶酸;定期输血;必要时脾切除 |
| 重型β-地中海贫血 | $\beta^{0}/\beta^{0}=\beta^{0}$ | 严重 | 早期安排造血干细胞移植(如有可能);定期输血及铁螯合疗法;必要时脾切除 |
| **复合β-地中海贫血综合征** | | | |
| 共同遗传的β-地中海贫血† | α-和β-地中海贫血综合征的不同组合 | | |
| 遗传性胎儿血红蛋白持存 | γ-珠蛋白基因内或附近的不同点突变或缺失 | 轻至中度 | 叶酸;定期输血;必要时脾切除 |
| γ-地中海贫血 | 一个或一个以上γ-基因缺失 | | |
| δ-地中海贫血 | 一个或一个以上δ-基因缺失 | | |
| γδβ-地中海贫血 | 一个或一个以上串联的γ-,δ-,β-基因的复合缺失 | | |

*静寂=血液学参数正常或轻微改变;轻型为血红蛋白水平正常或稍低,小细胞低色素性指标不相称;中型有溶血性贫血,黄疸,脾大,但无需定期输血;重型贫血严重,须赖输血为生,有髓外造血,生长滞缓,有骨髓改变,铁血黄素沉着;致死性为宫内死于贫血性充血性心力衰竭。

†α-地中海贫血一般由于一个以上α-基因缺失(表现为负面病征)或编码序列突变(如α-Constant Spring,$\alpha^{cs}$)

‡β-地中海贫血一般都是突变所致,突变使得正常β链生成减少($\beta^{+}$)或无β-链生成($\beta^{0}$)。这些突变的不同组合,构成轻重不同的综合征。

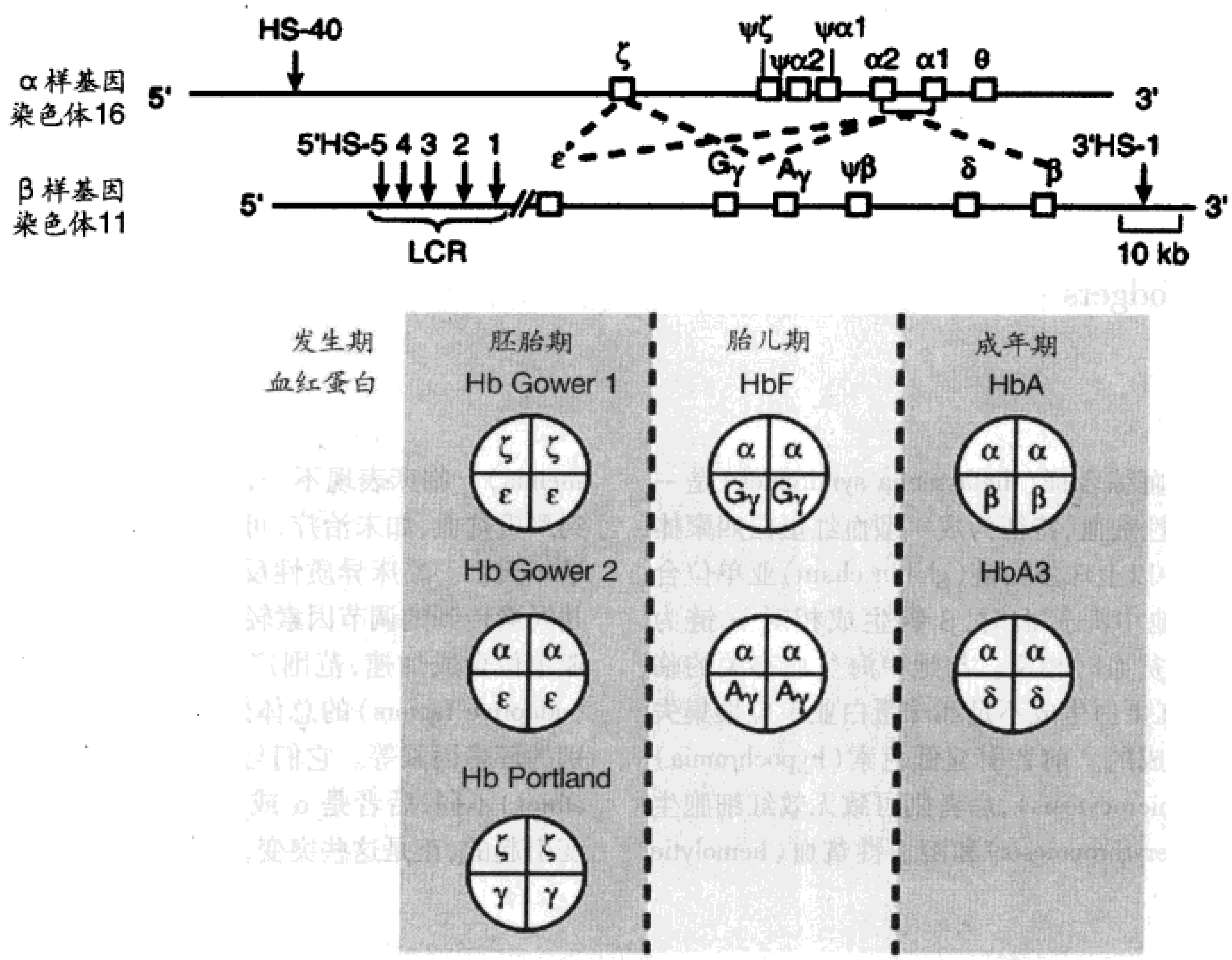



**图 168-1** 人类珠蛋白基因的结构和表达。人类珠蛋白基因包括两簇紧密连锁的基因，分布在两个染色体上，为珠蛋白链编码。这些基因以同一转录方向，按发生过程中表达顺序，从 5′～3′排列。α－和 β－珠蛋白基因簇还有几个假基因，以 ψθ 的前缀表示。这些基因簇的上游(5′)是主要控制元件，HS-40→(α)，LCR→(β)，对特定发育方式的高度表达是至关重要的。Hb＝血红蛋白。

疾病症候，如镰状细胞病时的 Hb S(第 171 章，第 172 章)。但是这些病变并非互相排斥的，有些突变(如 Hb E 和 Hb 康斯坦特斯普林〈Constant Spring〉是改变珠蛋白链结构及其产生的速度。各种地中海贫血的临床分类和特征见表168-1。

## 分子遗传学

人类红系细胞成熟过程中，有很多结构基因为珠蛋白多肽编码。功能正常的血红蛋白是由两个 α 类和两个 β 类珠蛋白多肽链构成的四聚体(tetramer)。两簇紧密连锁的基因为珠蛋白链编码。非 α(β 样)基因在 11 号染色体，包括两个成人基因 δ 和 β，两个相似的胎儿基因(有一个氨基酸不同，即丙氨酸或甘氨酸)Aγ 和 Gγ，以及一个胚胎 ε－基因。α 样基因在 16 号染色体，包括功能几乎相同的重复α－基因($\alpha_2\alpha_1$)，出现在胎儿和成人红细胞生成期，以及胚胎 ζ－基因。$\alpha_1$－基因下游的 θ 基因已知是不能产生正常信使 RNA 的假基因(pseudogene)。组织和发育特异性珠蛋白基因的高度表达，主要是由新的上游调节元件控制的，即对α－珠蛋白簇的 HS-40 和对 β－珠蛋白簇的 LCR。正像这些基因描述符所提示的，在由宫内向成年生活过渡期间，有几种不同的血红蛋白存在(图 168-1)。

在较小标度上，单个 α 样和 β 样珠蛋白基因有很多共同特征，每个基因有两个编码序列(外显子，exons)，由两个间插序列(intervening sequences)分开(内含子，introns)。像其他真核生物基因一样，珠蛋白基因有 5′和 3′-未译区短段，为内含子/外显子结合处的识别序列，以利正常剪接，以及 3′-未译区的多聚腺苷酸化序列。5′-启动子区是 3 个对正常珠蛋白基因表达至关重要的元件，包括 ATA，CCAAT，CACCC 框。在这些 5′和 3′侧翼序列中，还已发现增强子(enhancers)和沉默元件(silencing elements)。启动子、增强子或内含子－外显子结合部这些重要元件的任何突变(缺失)，都会使整个基因转录减少。

α－珠蛋白和β－珠蛋白基因或α-HS-40及β-

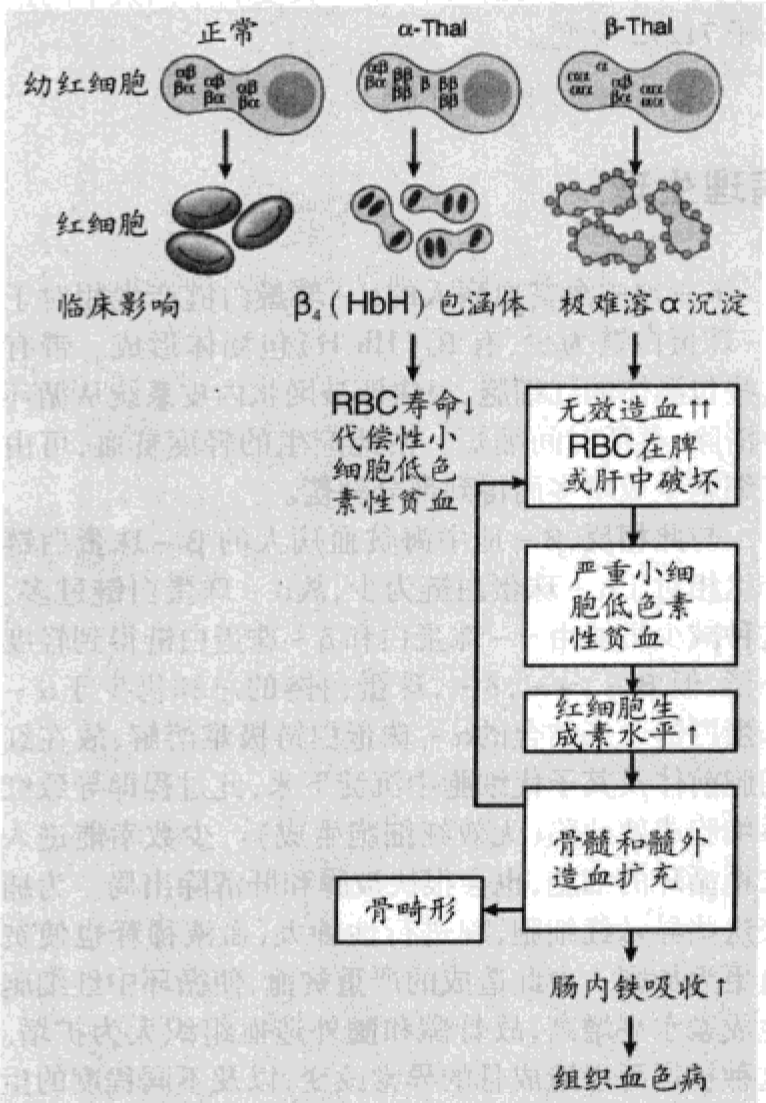



图 168-2　有临床意义的α-和β-地中海贫血(Thal)综合征的病理生理图解。RBC=红细胞。

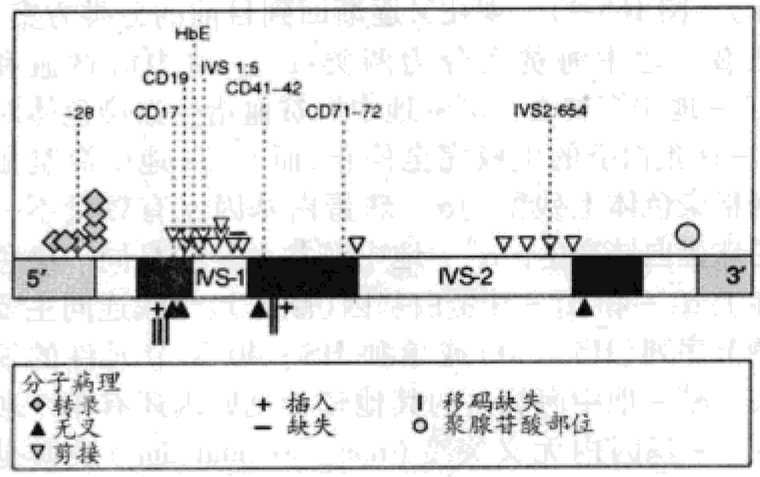



图 168-4　人类β-珠蛋白基因的一般结构和某些较常见隐性遗传β-地中海贫血突变部位(及碱基)。(仿 Stamatoyannopoulos G,Neinhuis AW,Leder P,Majerus PW. The molecular Basis of Blood Disease. Philadelphia:WB Saunders,1987.)

LCR 及其周围的突变或缺失,即可引起不同的病征,从无实际影响的实验室改变(如作为α-和β-地中海贫血性状的小细胞征和低色素性改变)到不宜于宫内正常生长和发育的严重病变(胎儿水肿,hydrops fetalis)(图 168-2;表 168-1)。

## 分子缺陷

α-地中海贫血综合征已按引起重型(α-地中海贫血 1 型)和轻型(α-地中海贫血 2 型)的缺陷来

| α珠蛋白基因 | 基因型 | 表型 | 有功能α基因数 |
|---|---|---|---|
| αα/αα | 正常 | 正常 | 4 |
| -α/αα | α⁺-thal杂合子(轻) | 静寂携带者α-thal性状 | 3 |
| --/αα | α°-thal杂合子(中) | 小细胞性α-thal性状 | 2 |
| -α/-α | α⁺-thal杂合子(中) | 小细胞性α-thal性状 | 2 |
| --/-α | α°-thal×α⁺-thal(重) | Hb H病 | 1 |
| --/-- | α°-thal纯合子(致死性) | 胎儿水肿及Hb Bart | 0 |

图 168-3　α-地中海贫血较常见的遗传学基础。如图所示,血液学改变和临床病情轻重,与α-珠蛋白基因缺失数直接相关。thal=地中海贫血。(仿 Geletrter TD,Collins FS. Principles of Medical Genetics. Baltimore,Williams & Wilkins,1990.)

分类(图 168-3)。现在又逐渐回到目前的分类方案，把 β－地中海贫血分为两类：$\alpha^0$－地中海贫血和 $\alpha^+$－地中海贫血。$\alpha^0$－地中海贫血指受累染色体对 α－珠蛋白链的生成完全停止，而 $\alpha^+$－地中海贫血则指染色体上残留的α－珠蛋白基因还有数量不一的珠蛋白链产生。$\alpha^0$－地中海贫血一般是同一染色体上 $\alpha_2$－和 $\alpha_1$－珠蛋白基因(顺式)、全簇连同主要调节序列(HS－40)或单独 HS－40 调节元件的缺失。$\alpha^0$－地中海贫血的其他较少见原因还有单个顺式α－基因内无义突变(nonsense mutation)及其他 α－珠蛋白位点的缺失。

$\alpha^+$－地中海贫血一般是基因簇中单个α－基因缺失引起的，其次是 $\alpha_1$－或 $\alpha_2$－基因发生地中海贫血的点突变。3′末译区(α Constant Spring)就是地中海贫血性血红蛋白病的一种，血红蛋白因结构变异而不稳定，致使α－珠蛋白与 β－珠蛋白链比值减低。

与α－地中海贫血不同，β－地中海贫血很少是由主要结构基因缺失引起的(图 168-4)。已报道的缺失有杂合子缺失(β－LCR 调节元件全部或大部分缺失)；大型结构性缺失，包括 α-δ-β 或 β－基因(或其某些亚项)缺失；以及过去已描述的 β－启动子重要元件的缺失等。β－地中海贫血的较常见病因是所谓非缺失性变异(non-deletional variant)，它以很多方式影响基因功能，包括 β－珠蛋白基因转录、RNA 加工、翻译等异常。

突变数量虽大(已鉴定到 200 以上 β－地中海贫血基因)，但 80% 以上 β－地中海贫血性突变可能都是由其中 20 个基因引起的。转录突变是由于调节元件的启动子突变(一般是在 101 和 28 号位)，或为 5′未译区，特别是正规 CAP 位的突变。28 号位点突变就是这种转译突变型的实例，黑人和东南亚人中常见，引起的是 $\beta^+$－表型。RNA 加工异常也许是已鉴定到的所有突变中最常见的，发生在共同剪接部位下方靠近剪接点(splice junctions)处(如地中海、北欧和阿尔及利亚人中常见的 IVS Ⅰ:5 突变)，内含子隐蔽剪接点(cryptic splice sites)(如中国、东南亚和日本人中的 IVS Ⅱ:654 所致 $\beta^0$－地中海贫血或 $\beta^+$－地中海贫血)，或外显子中隐蔽剪接点(如东南亚人中的密码子 19)。密码子 26(GTA GTG)突变引起的 Hb E，流行于东南亚，由于隐蔽剪接供方位点活化而使正常 β－珠蛋白基因 mRNA 数量减少，并因正常谷氨酸被赖氨酸取代而使 β－珠蛋白链性质异常(第 171 章)。第三大类突变引起 RNA 翻译失常。由此引起的 $\beta^0$－地中海贫血表型，包括起始(ATG)密码子异常，无义密码的产生(地中海人中的密码子 39)，以及移码突变(frameshift mutations)如中国、东南亚和印度人中常见的密码子41/42突变和中国人中的密码子 71/72 突变。

## 病理生理

α－地中海贫血病人的α－珠蛋白链产生相对于 β－珠蛋白链为少，有 $\beta_4$(Hb H)包涵体形成。带有这些包涵体的红细胞，很快即被网状内皮系统从循环中清除，存活时间缩短。由此产生的轻度贫血，可由红细胞生成增多而得到部分补偿。

与此相反，β－地中海贫血病人的 β－珠蛋白链产生相对于α－珠蛋白链为少，故α－珠蛋白链过多。这种减少虽能由 γ－珠蛋白和 δ－珠蛋白链得到轻度补偿，但 β－，γ－，δ－，珠蛋白链的总和仍少于α－珠蛋白链。未结合的α－珠蛋白链极难溶解，故在红细胞前体及其子代细胞中沉淀下来，此过程即导致红系细胞成熟缺陷(无效红细胞生成)。少数幸能进入末梢循环的细胞，也会很快被脾和肝清除出局。为捕获这些异常红细胞，脾进行性肿大，血液稀释也使贫血更为加剧。由此造成的严重贫血，使循环中红细胞生成素水平增高，故骨髓和髓外造血组织大为扩增。这种扩增可以造成骨的异常改变，以及不同程度的生长和代谢紊乱。红骨髓扩增发出的信号(尚待阐明)，促使肠内铁吸收增多。此过程加上医源性铁负荷过重(长期输血影响)，即可造成组织血色病(tissue hemochromatosis)及其相关并发症。

## 临床表现

### α－地中海贫血

16 号染色体上一个或两个α－珠蛋白基因缺失，是人类基因组最常见的突变。α－珠蛋白基因簇为一动态位点，此处核苷酸序列串联重复的长模块(tandenmly duplicated long block)，促使减数分裂时染色体的非同源性重组(nonhomologous recombination)。α－地中海贫血综合征主要为α－链编码的 4 个基因中一个以上缺失所致，虽然非缺失型病变也有报道。这些病变以非洲人及其后裔最多(30%)，可能是一个或两个反式α－基因(相对染色体)的缺失。与此相反，在流行率可达 40% 的东南亚人中，更多是两个顺式α－基因(同一染色体上)的缺失，虽然单个α－基因缺失也能见到(图 168-3)。

α－地中海贫血的临床症候，与有功能的α－珠蛋白基因数直接相关。因此，世界上很多地区常见的一个(αα/-α)和两个(-α/-α，--/αα)α－珠蛋白基因缺失，几乎是没有症状的。正确诊断这些基因型，就能确定有可能孕育纯合子胎儿的配偶(见后文)。不仅如此，正确识别这些综合征，还能为小细胞征和低色素性改变(可能还有轻度贫血)从分子层面作出解释，防止判断失误，不致因误作铁缺失而错误补铁(第167章)。三个基因缺失所致Hb H(--/-α)，表现为中度贫血及脾大，血片有小细胞低色素性改变(表168-1)。Hb H($\beta_4$)可由红细胞特殊染色及血红蛋白电泳显示。但因Hb H时的溶血性贫血已得到部分补偿，故未必需要长期输血疗法。不过在氧化应激和温度增高等情况下，Hb H易在红细胞中沉淀，患者可因服用已知能引起氧化损伤的药物或遭受感染而使溶血性贫血加剧。因此能对葡萄糖－6－磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏者诱导溶血的药物(第169章)，特别是磺胺类药物，Hb H病易感者亦须回避。

四个基因俱失的最重型α－地中海贫血，患者已难以生存，出现流产或为病情危笃的胎儿水肿。文献报道怀此病胎的孕妇，发生妊娠性高血压(75%)、惊厥发作、产后出血(10%)及其他围生期并发症的增多，因此应努力在妊娠早期发现这类妇女(一般是亚洲或亚裔美国人)，并予稳妥处置。

## β－地中海贫血

β－地中海贫血综合征堪称分子病范例，真核生物结构基因的不同缺陷造成(β)多肽链的产生减少以至消失。不同病变主要是两个β－珠蛋白基因的一个、两个或其周围发生的单核苷酸改变。引起地中海表型的分子机制包括无义，错码，剪接，多聚腺苷酸突变，间插，缺失等(图168-4)。这些异常可在基因转录水平发生明显改变，致使β－珠蛋白基因mRNA缺失($\beta^0$)或大为减少($\beta^+$)(表168-1)。长缺失还可引起更复杂类型的β－地中海贫血综合征，如β－地中海贫血及遗传性胎儿血红蛋白持存(hereditary persistence of fetal hemoglobins)。但是β－珠蛋白簇的大缺失比α－珠蛋白簇少见。

此病遍布世界各地，地中海、亚洲和非洲(及其美洲后裔)中尤为常见，据信这些人中基因频率高，与疟疾高发的地区特点有关。在某一种群内，多数病例的基因型都相对为少，现在已能由DNA分析来确定。在检出率很低的情况下，限制酶切消化用于某些单元型(haplotypes)和限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphisms)的鉴定后，再由凝胶电泳分析DNA型。特异性β－珠蛋白的簇单元型遗传学上是与某些地中海贫血性突变连锁的，单元型分析已被用于不同群体中突变发生率的检查，评估人口迁移(population migration)情形。

β－地中海贫血临床病情的轻重，直接与各种突变对β－珠蛋白合成的影响相关。β－地中海贫血的特征是无症状，但纯合子和复合杂合子如β－地中海贫血/Hb E是有症状发生的(表168-1)。后面这种情况时，由于β－珠蛋白合成减少或缺如，游离α－珠蛋白链聚集，由于相对难溶，幼红细胞发育早期即可沉淀。这些内涵物造成骨髓内无效红细胞生成，由骨髓释出后，在末梢循环中也会提早破坏。由此所致贫血及其相关的病理生理改变是脾大(可致脾功能亢进)，骨质疏松，与骨髓扩张有关的其他骨与软组织改变，以及消化道铁吸收增多和红细胞输入所致铁负荷过重等。过多铁主要沉积在肝、心、胰、垂体及其他内分泌器官，最终伤及这些脏器，以致陷于功能衰竭的境地。

## 实验室诊断

历史上诊断β－和α－地中海贫血，很大程度上有赖于临床和血液学检查(彩页8图168-5)。患者常被安排做贫血及小细胞征检查，或者是由新生儿或群体性筛查发现的。自动化全血细胞计数时发现的红细胞平均体积及血红蛋白减低，也使这种追查增多。在正常铁状态下，血红蛋白定量分析Hb $A_2$水平增高(至4%～6%)或Hb F增高(至5%～20%)，有助于诊断。但在临床实践中，如无Hb $A_2$水平的反常增高及Hb F存在，要区分缺铁性贫血和β－地中海贫血或α－地中海贫血性状可能很难。同时伴有铁缺乏时，β－地中海贫血病人的Hb $A_2$水平可能降至正常范围，确诊就须证明β－与α－珠蛋白合成链的比例改变，一般是以$^3H$－亮氨酸检测网织红细胞中珠蛋白链的生成。

进入DNA技术时代，参照实验室对疑为地中海贫血综合征病人可进行α－或β－珠蛋白基因的克隆及直接测序，或作其他DNA分析。此举已使严重地中海贫血的出生前诊断大为革新，妊娠14周时即可以羊水细胞进行检查。如做绒膜绒毛(chorionic villus)取样，妊娠10周时即可进行。但以上操作，都有引起流产的风险(分别为1%和5%)。

利用α－珠蛋白特异探针，显示DNA中α－珠蛋白基因完全缺失，即可证明胎儿水肿(--/--)基因型。

出生前诊断 β－地中海贫血突变,可以白细胞衍生 DNA 作聚合酶链反应基因扩增,并以对患者所属种群内常见突变有特异性的系列 DNA 探针进行杂交。其他可用于地中海贫血综合征的诊断和鉴别诊断的 DNA 技术,还有连接酶链反应(ligase chain reaction),变性梯度电泳(denaturing gradient electrophoresis),颜色互补试验(color complementation assay),直接 DNA 测序等。这些检查都以聚合酶链反应基因扩散为起始步骤。

## 治疗

### α－地中海贫血

有些一个(αα/-α)或两个(-α/-α,--/αα)α 珠蛋白基因缺失的病人因无症状,故亦无需治疗。Hb H 病(3 基因缺失,--/-α)则应每日口服叶酸 1 mg,补偿因红细胞更新加速所致叶酸流失。进行性贫血可能须做脾切除,此举常可使血红蛋白平均增高 2 ~3 g/dL。

### β－地中海贫血

尽管对 β－地中海贫血综合征已从分子和细胞层面,对其发病机制有了相当全面的了解,但对广泛用于纯合子的治疗本质,仍有模糊之处。虽然如此,自上世纪 80 年代以来,在延长患者寿命和减少发病率上,仍能取得长足进步,主要是得益于激进的输血支持和对这些定期输血病人实施的有效铁螯合疗法。但除治疗性同种骨髓移植外(第 166 章),治疗仍被认为是对症和支持性。Hb S 复合性杂合子的治疗另于本书第 171 章讨论。

#### 输血

由于重型 β－地中海贫血治疗的进步,发病率和平均寿命也已得到改善。1920 年代不输血病人的平均寿命是 2 年,而意在使血红蛋白浓度保持在 11 ~13 g/dL(输血前水平 >10 g/dL)的输血疗法,已证明可使患者年龄达到 20 余岁,骨病减少,并使性发育改善。通常是在无感染或失血情况下,血红蛋白水平减至 <7 g/dL,并停留于此水平。为减少发热反应,不致对今后可能实施的骨髓移植(见后文)产生不利影响,应给予贫白(细胞)红细胞(第 165 章)。准确记录输血日期和血量,输血前、后血红蛋白水平,如有输血反应亦须记录,这些都是提供最佳治疗所必需的。患者应检查有无乙肝抗体,如为阴性,应予免疫(第 16 章)。儿童(约 6 ~7 岁)和少年输血要求超逾正常 1.5 倍时(如每年 >200 mL/kg),一般即应建议脾切除术。择期性脾切除术前,所有病人都应接种多价肺炎球菌疫苗,儿童还要接种流感杆菌及脑膜炎球菌疫苗。

#### 铁螯合疗法

积极输血虽使病人寿命大为提高,但如不实施和维持螯合疗法,患者仍将死于铁负荷过重(第 225 章)。目前还是皮下注射铁螯合剂去铁胺(deferoxamine),口服有效的螯合剂亦在研制中。很多病人通过去铁胺输注 12 ~24 小时,每周 5 ~6 日,即可保持铁平衡。螯合疗法要因人制宜,视病人年龄、风险大小、顺应记录及其他因素酌定方案。年龄较小,尚无发生铁负荷过重并发症风险的病人,可用 1.5 ~2.0 g/d,每周 5 ~6 日的疗法。13 岁以上患者,应根据他们对皮下输注的耐受能力,给予 2.0 ~2.5 g/d。肝铁浓度高(每克干组织含铁 >6000 μg)和有心脏受累(即心衰,心律失常)的病人,须用更激进的静脉注射疗法,患者应在专门医疗中心接受治疗,因为很多病人都需要长期输血支持。定期评估螯合疗法功效,应包括铁负荷估计(如血清铁,总铁结合力,铁蛋白等)和肝铁含量评估,可慎行经皮肝活检,最好是可靠的非介入性测定。目前的选项有超导量子干涉装置(SQUID)的肝磁化率测定法(susceptometry),也可做磁共振测定①。每年应进行一次心脏检查,追查心脏病的临床迹象,包括完整病史和体检、心电图、超声心动图,胸片等。有心悸症状或体检时发现心律不齐的病人都应进行 Holter 监测。检查铁对内分泌腺可能造成的损害,应做葡萄糖耐量试验,甲状腺功能试验,皮质醇测定等项。根据内分泌腺基础和激发试验结果,进行激素补偿治疗。

与应用去铁胺有关的并发症有视力改变,耳鸣,肾功能障碍(蛋白尿和氮质血症)等。所有这些并发症,停药后都能恢复,以后改用较小剂量时,一般也不

---

①铁负荷过重的非介入性测定发展很快。由于铁离子的存在可使磁共振(MR)信号强度减低,并与质子 $T_2$ 弛豫时间减少相关,故可以 MRI 测定肝铁含量。又因铁负荷能改变磁化率计测得的信号,故可利用超导量子干涉法测定铁负荷,这是目前特异性最高的非介入性检查技术。

——校者

致复发。因此,长期接受去铁胺治疗的病人,必须强调每年进行眼科和耳科检查。

## 干细胞移植和试验性治疗

同种骨髓移植(allogeneic bone marrow transplantation)(第166章)治疗纯合子β-地中海贫血,疗效正在提高。条件好的儿童(指对螯合治疗的顺应性好,无肝大及门脉纤维化),3年无事件存活率为95%。年龄较大和有一种以上危险因素的病人,无排异存活率<75%。目前只有有HLA适合供体、本身条件亦佳的儿科适选病人,骨髓移植才被认为是合理选项。

另一种备择疗法是以药物来影响珠蛋白基因表达,这些药物如5-阿扎替丁(5-azacytidine),羟基脲(hydroxyurea),红细胞生成素,丁酸同类物等。试用这些药物的理由是:已知它们能刺激胎儿血红蛋白的合成,γ-珠蛋白链增加则可补偿β-链合成的减少,而使α-与非α-链比值恢复正常,故可使输血的需要减少,髓外造血减少,铁负荷减低。虽然有些病人经此治疗收效不错,但由于总体有效率不高,又须多次注射用药,因此热情已在减退。不过初期取得的成功,也使人们对相关类别的口服药促使Hb F生成一事进行检验。

最后,基因疗法已被引向β-珠蛋白等位基因缺陷的恢复或补偿上,特别是考虑到造血干细胞获取较易的有利条件。这种疗法在理论上是很诱人的,但仍有方法学和后勤服务方面的障碍有待克服。

## 推荐阅读

Lucarelli G, Andreami M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. Blood Rev, 2002, 16:81-85.
骨髓移植是地中海贫血的新的有效疗法。

Nisbet-Brown E, Olivier NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of JCL670 in iron-loaded patients with thalassemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Lancet, 2000, 361: 1597-1602.
新口服螯合剂JCL670治疗地中海贫血病人铁负荷的疗效和安全性研究(随机双盲安慰剂对照的逐步增量试验)。

Rodgers GP, Rachmileuritz EA. New therapies of sickle cell anemia and β-thalassemia. Semin Hematol, 2001, 38:299-392(entire issue).
镰状细胞贫血和β-地中海贫血新疗法。此文对β-地中海贫血的分子、细胞及临床方面,论述甚详。

Weatherall DJ, Provan AB. Red cell: Ⅰ: Inherited anemias. Lancet, 2000, 355:1169-1175.
复习地中海贫血的遗传机制。

(王贤才 译;王小磊,范懿 校)

# 第 169 章
# 自身免疫和血管内溶血性贫血

Alan D. Schreiber

自身免疫溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia)时,溶血大多发生在血管外,虽然像阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)和冷凝素病时,也有相当程度的管内溶血成分。与此相反,微血管病性溶血性贫血和由外部损伤、化学或温度因素、渗透性改变、感染、毒液及人造管内物所致溶血时,则以血管内溶血为主。

## 自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血是一组对自身一种以上红细胞膜抗原产生抗体而发生的病变,由此导致巨噬细胞对有抗体包被的红细胞的破坏。

认识自身免疫溶血性贫血的最有效方法是确定溶血是由哪类抗体引起的。一般说来,引起人类溶血的抗红细胞抗体有两大类,即 IgG 和 IgM。红细胞(RBC)清除方式、脏器隔离部位、治疗效验和预后等,都与涉及的抗红细胞抗体类别有关。

## 免疫溶血的病理生理

### IgG 诱导的免疫性溶血性贫血

人类红细胞对补体的溶解作用有相对抗拒性(第 45 章),由抗体介导的溶血(补体对此有增强作用)主要发生在血管外。在补体未被激活的情况下,IgG 包被的红细胞被清除出循环。红细胞表面的两个 IgG 抗体分子必须紧密相依,才能与补体第 1 组分(C1)结合,启动经典途径的补体活化。红细胞表面抗原分布很广,如能被多数抗红细胞抗体识别的抗原,很多 IgG 抗体分子必须先在红细胞膜上沉积,二分子相互结合才能拉近到使补体活化的程度。

IgG 致敏红细胞不断从循环中清除,主要隔离在脾。红细胞寿命部分是由每个细胞的抗体分子数决定的,细胞 IgG 分子数量增多,脾对这些细胞的隔离也不断增多。补体激活能加速对这些 IgG 包被细胞的清除。

无论是否发生补体活化,IgG 抗体包被红细胞虽然主要是由脾清除的,但当大量 IgG 与红细胞结合时,肝脏就会成为主要清除器官。体外试验证明:网状内皮系统的巨噬细胞(macrophages)对 IgG 抗体的 Fc 区有几种类别的表面抗体(Fcγ 受体)。IgG 包被红细胞的结合和吞噬,就是由这些受体推动的。有一种 Fcγ 受体同功型,就是巨噬细胞和单核细胞上的高亲和性受体 FcγRL。巨噬细胞上还有两种低亲和性受体:FcγRⅡA,FcγRⅢA。IgG 包被细胞被清理,主要是由 Fcγ 受体推动的。有多个 IgG 分子包被的红细胞,与有多个 Fcγ 受体(即使是低亲和性)的巨噬细胞相互作用,促使该细胞与巨噬细胞表面结合而被吞噬。

巨噬细胞能使 IgG 及 C3b 包被的红细胞发生改变,形成小球形细胞(microspherocytes)。这些球形细胞通过脾索(splenic cords)和脾窦(splenic sinuses)较难,寿命也会缩短。循环中有这样的细胞出现,即表明正在发生免疫性溶血。巨噬细胞对活化的补体第 3 组分也有受体,即 CR1 和 CR3,能识别 C3b 和 C3b 的 iC3b 形式,而能与 C3b 包被的红细胞结合。但是各种 C3 片段的受体是不能识别天然 C3b 的,只能识别 C3 活化后的 C3 片段。在 C3 血浆浓度正常的情况下,这些受体都能有效发挥功能。Fcγ 受体和 C3b

受体在与 IgG 包被及 C3b 包被细胞结合中是协同互动的，对有 IgG 和 C3b 包被的红细胞的清理力度，大于只有 IgG 包被的红细胞。

### IgM 诱导的免疫性溶血性贫血

结合在红细胞膜上的单个 IgM 分子，能与补体的第1组分 C1 结合，激活补体的经典通路(classic complement pathway)。清除 IgM 包被细胞需有补体。红细胞寿命与其 IgM 分子数为正相关。有 IgM 包被的细胞，很快在肝(而不是脾)内清除。

巨噬细胞没有 IgM 抗体 Fc 区的受体，但有大量 IgG 抗体 Fc 区受体。IgM 激活补体序列，促使 C3b 沉积在红细胞表面。与红细胞结合的 C3b 和 iC3b，能与肝巨噬细胞 C3b 和 iC3b 受体相互作用。正是这种补体的相互作用，促使 IgM 包被红细胞被清除的。

有 IgM 和 C3b 包被的红细胞，很快在肝内被隔离。以后这些包被 RBC 被吞噬、破坏，或由肝巨噬细胞 C3b 受体附着部位释出，返回循环，此时虽仍有 C3 包被，但寿命已能达到正常。有 IgM 和 C3 包被的红细胞由巨噬细胞 C3 受体附着部位释出，不是由表面抗体的洗脱，而是 C3b/iC3b 灭活系统促使 C3 包被红细胞由巨噬细胞 C3b 和 iC3b 受体附着部位释出的，灭活系统涉及循环中几种血浆蛋白，包括因子 I 和因子 H。释出的 C3 包被细胞，表面抗原性已发生改变的 C3(C3d)，已非巨噬细胞 C3b 受体所能识别。这些有 C3d 包被的红细胞，寿命已恢复正常。红细胞上 IgM 浓度增高，能加速肝巨噬细胞对它们的清除，而使由肝巨噬细胞受体结合部位释放出的红细胞数减少。有 IgM 和有 C3 包被的红细胞，以血清 C3 灭活系统蛋白预处理，即能改变与红细胞结合的 C3，而使红细胞寿命延长。

引起自身免疫溶血性贫血的两大类抗体 IgG 和 IgM，生物效应有很大差异。有 IgG 包被的红细胞，主要在脾清除，而有 IgM 包被的红细胞，主要在肝内清除。脾巨噬细胞 Fcγ 受体和 C3 受体，推动对 IgG 包被细胞的清除。清除 IgG 包被红细胞，无需补体参与。但补体能使脾内 IgG 包被红细胞的清除加速。血液在脾内流动较慢，脾窦巨噬细胞与循环中 RBC 接触密切，也有利于 IgG 介导的脾巨噬细胞清除工作的推进。

对 IgM 包被红细胞的清除，与对 IgG 包被细胞是不同的。前者很快由肝巨噬细胞 C3 受体清除。清除须赖补体参与，在无补体激活的情况下，这些细胞寿命是正常的。C3 灭活系统促使 IgM 包被细胞由肝巨噬细胞 C3 受体附着处释出，是清除 IgM 包被细胞的重要调控机制。有 IgM 包被和有 C3 包被的红细胞与 C3 灭活系统蛋白接触，即能削弱肝巨噬细胞对这些有 C3 包被细胞的清除。

## 病因

### IgG 诱导的自身免疫溶血性贫血

自身免疫溶血性贫血，以 IgG 引起的最为常见。IgG 抗体针对的抗原，一般都是红细胞 Rh 抗原之一，但确切特异性往往不是很易鉴定的。这种抗体以37℃时活性最高，故为**温抗体诱导的溶血性贫血**。

IgG诱导的免疫性溶血性贫血，可以在无明显基

**表 169-1**

**自身免疫性溶血的相关疾病**

| |
|---|
| **感染** |
| 病毒感染，特别是呼吸道感染 |
| 传染性单核细胞增多症和巨细胞病毒感染 |
| 支原体特别是肺炎支原体感染 |
| 结核 |
| **非恶性病变** |
| 系统性红斑狼疮 |
| 类风湿性关节炎 |
| 甲状腺病 |
| 溃疡性结肠炎 |
| 慢性活动性肝炎 |
| **免疫缺陷综合征** |
| X 连锁血丙种球蛋白缺失症 |
| 异常丙种球蛋白血症 |
| 普通可变低丙种球蛋白血症 |
| IgA 缺乏 |
| Wiskott-Aldrich 综合征 |
| **恶性病变** |
| 非 Hodgkin 型淋巴瘤 |
| Hodgkin 病 |
| 急性淋巴细胞性白血病 |
| 癌 |
| 胸腺瘤 |
| 卵巢囊肿和肿瘤 |

础病变的情况下发生（特发性自身免疫溶血性贫血）。但也可能是在恶性或良性免疫增生性病变的基础上发生的。如慢性淋巴细胞性白血病（第192章），非Hodgkin淋巴瘤（第195章），系统性红斑狼疮（第280章）等。有些免疫缺陷病人如血中丙种球蛋白缺乏症（第267章）时，也能发生自身免疫溶血性贫血。少数并非免疫增生类病变的恶性损害，也能发生IgG诱导的免疫性溶血性贫血（表169-1）。此外，细菌感染如结核病（第341章），病毒感染如巨细胞病毒（第370章），慢性炎症性病变如溃疡性结肠炎（第142章）等，也都有记载。不同病例组中，IgG诱导的特发性自身免疫溶血性贫血发生率亦不相同，总体来说，约半数病例在诊断IgG诱导性免疫性溶血时未发现基础病因。无论病因如何，有些病人发生IgG诱导性自身免疫溶血性贫血时，伴有免疫性血小板减少（第177章）（Evans综合征）（第177章），有些还伴有免疫性粒细胞减少（第163章）。现在还不清楚这些针对血细胞的IgG抗体是能识别血细胞的共同抗原，还是具有不同特异性的抗体。

IgG诱导的自身免疫溶血性贫血时，红细胞表面要有很多IgG分子，才能结合和激活1个C1分子（补体的第1组分），因为两个IgG分子必须是紧密相依的双联体（doublet）。C1被结合和激活时，C4和C2即以IgM抗体类似方式被激活（见后文），形成C3转化酶（convertase），C3分解，即有C3b沉积在红细胞表面。

网状内皮系统内巨噬细胞不但有C3b受体，还有IgG Fc片段的受体（Fcγ受体）。这些巨噬细胞Fcγ受体与IgG包被红细胞结合，促使球形细胞形成和对IgG包被红细胞的吞噬。红细胞表面IgG数量不够或分布方式不能结合和激活C3时，红细胞寿命仍会明显缩短。但如红细胞表面有足够IgG存在，C1能被激活，红细胞清除就会加速进行。在这种情况下，是由巨噬细胞Fcγ受体和C3b受体推动的。这些受体协同互动，诱导有IgG和C3b包被的红细胞结合。IgG包被红细胞不断从循环清除（主要在脾），溶血则几乎都是在血管内发生的。

## IgM诱导的自身免疫溶血性贫血

人类IgM诱导的免疫性溶血性贫血是由IgM抗体引起的，由于是在红细胞冷却时最为有效，故称**冷血凝素病**（cold hemagglutinin disease），其IgM抗体一般是针对人类红细胞膜上的I抗原或相关抗原的。像所有IgM抗体一样，由于IgM分子上有多个抗原结合部位，因此凝集作用特别有效。IgM抗体以0℃～10℃时对其RBC抗原亲和性最高，温度更高时，亲和性降低。与温抗体（即IgG介导的）自身免疫溶血性贫血相似，冷血凝素病也能分为原发（特发性）和有基础病变（继发性）的两类。

慢性冷血凝素病是淋巴细胞克隆性扩增所致，产生的单克隆抗体能识别RBC上称为I或i抗原的多糖抗原。慢性冷血凝素病的最常见类型是原发即特发性，患者一般年龄较大，高峰年龄为五至六旬时。最常见的情况是高龄患者初期出现疲困、贫血，偶有黄疸，但也可能与遇寒时末梢血管内血液沉积（sludging）所致手足发绀（acrocyanosis）或急性溶血有关。患者有单克隆IgM抗体，冷凝素效价增高（>1:1000）。这种IgM抗体寒冷时与红细胞结合活跃，37℃时无结合力。多数（不是所有）病人的抗体是κ轻链型，对多数成人红细胞上I抗原为特异性。I抗原决定簇与ABO核心抗原决定簇关系密切。虽然几乎所有人的红细胞上都有能被抗体识别的抗原决定簇，但新生儿脐静脉血无此物检出。抗体能凝集几乎所有成人的血液，但不能凝集新生儿的红细胞。虽然引起冷血凝素综合征的单克隆抗体也许是反映B细胞的单克隆性扩增，但这些病人并未发生与多发性骨髓瘤及Waldenström巨球蛋白血症（macroglobulinemia，第196章）的有关症候。单克隆抗体似乎是对I抗原作出的高度限制性克隆反应。虽然每个病人一般都只有一种抗体，一种氨基酸序列，但在不同个体间抗体几乎都是不同的。虽然如此，这些抗体在个体型决定簇（idiotypic determinants）上是共同的，因此都能识别I抗原。

继发性冷凝集素病即IgM诱导的免疫性溶血性贫血，最常见的相关基础病变是支原体感染（第304章），特别是产生典型抗I特异性抗体的肺炎支原体（Mycoplasma pneumonia）感染时。但也可见于其他感染，如传染性单核细胞增多症（第371章），巨细胞病毒（第370章），流行性腮腺炎（第368章）等。传染性单核细胞增多症时产生的抗i抗体，作用于I相关抗原，出现在脐血细胞上，为抗i冷血凝素，但很少

发生明显溶血。在有基础感染的多数情况下,冷血凝素(IgM 抗体)都是多克隆性的,即免疫化学异质性。

冷血凝素病亦可见于免疫增生类病变如慢性淋巴细胞性白血病(第192章)和非 Hodgkin 淋巴瘤(第195章),还可见于结缔组织病如系统性红斑狼疮(第280章)。像特发性冷血凝素病时一样,有基础性恶性免疫增生类病变如某种非 Hodgkin 淋巴瘤时,有一种通常是单克隆或有限异质性(寡克隆性)冷血凝素。Waldenström 巨球蛋白血症(第196章)有时也产生抗 RBC 的 IgM 抗体。恶性淋巴细胞性肿瘤时亦有抗 i 抗体产生。

健康成人和儿童血浆中有低水平抗红细胞抗体,即低水平 IgM 冷血凝素。冷反应自体抗体偶亦具有针对 I 或 i 以外红细胞抗原的特异性(即 P 和 PR 抗原)。此外,IgA 冷血凝素偶亦可见。

冷血凝素何以在寒冷时更易对人类 RBC 膜发生反应,此中原委仍未尽悉。多数冷血凝素在温度 > 30℃时皆未检出活力。有人设想遇寒时抗原或抗体可能发生结构改变,但多数资料都提示红细胞表面抗原遇冷是会发生改变的。

像所有自身免疫溶血性贫血一样,红细胞寿命一般是与红细胞表面抗体数相关的。冷血凝素病时,溶血程度与抗体(冷凝素)效价、IgM 温度幅度(抗体保有活力的最高温度)以及循环中 C3 灭活系统调控蛋白水平等为函数关系。

冷血凝素病时,患者循环中 IgM 在红细胞运行至低于体温的区域时即与红细胞表面相互作用,再激活补体经典通路的早期步骤。当补体第1组分 C1 与 IgM 分子结合并被激活后,即依序结合并激活补体的第4和第2组分(C4,C2)。这两步反应中,第一步骤可在温度低至0℃时发生。当细胞回到体温状态时,即使冷凝素抗体已能与红细胞分离,激活还会继续。产生的 C3 转化酶使 C3 分解为两个抗原片段,其中之一即 C3b(和 iC3b)与红细胞表面结合。IgM 作用在这个步骤中大为增强,经过一次 C142 经典通路,C3 转化酶就能分解很多 C3 分子,使得很多 C3 分子沉积在红细胞表面。有时补体反应序列可以溶血结束,但这种情况不多,因为有膜结合蛋白(membrane-bound proteins)存在,使补体活动受到限制。有 C3b 包被的红细胞,被肝巨噬细胞补体受体识别。巨噬细胞 C3b 和 iC3b 受体结合、包围并能推动对 C3b 包被的红细胞的吞噬。由于在无补体的情况下,巨噬细胞没有能与 IgM 包被细胞相互作用的受体,因此 IgM 包被 RBC 在补体经典通路不完整时存活寿命是正常的。

人体清除有 IgM 加补体包被的细胞已证明是很快的,主要在肝内进行。但如红细胞表面有大量 IgM 分子存在,但有时也会产生足够的补体终末组分(C3 ~ C9),而使红细胞在血管内溶解。

C3 灭活系统涉及的调控蛋白,在冷血凝素病中特别重要,因为细胞破坏完全是 C3 和以后补体组分推动的。血浆中 C3 灭活蛋白水平调节细胞表面活性 C3 片段数量,因此是决定溶血的重要因素。与 C3 灭活系统蛋白相互作用的 C3 包被红细胞,降解为 C3dg 或 C3d。有 C3dg 或 C3d 包被的红细胞不与巨噬细胞 C3 受体结合,寿命正常。冷血凝素病时有 C3(C3dg 或 C3d)包被的红细胞存在,可以解释早先发现的红细胞膜上虽有 C3(如由 Coombs 抗球蛋白试验检出)的病人,红细胞寿命还是正常的。

IgM 冷凝素作用的温度范围(温幅),在决定冷血凝素病时的溶血程度上,有重要作用。当冷凝素致敏水平较低时,如抗体的温幅较大(接近37℃时抗体仍有活力),仍可发生很大溶血。这就是所谓有高温幅抗体(high-thermal amplitude antibody)的低效价冷血凝素综合征。正确诊断这类病例的重要性在于:糖皮质激素治疗似有功效,作用机制不同于一般高效价冷血凝素病时。少数病人有 IgG 冷凝素。这样的 IgG 抗体可能潜含重要意义,因为它似提示类固醇及脾切除术治疗有效。

## 流行病学和一般特征

在大型医疗中心,每年约能见到15~30例自身免疫溶血性贫血,在一般人口中,每年每75 000~80 000人中约有1例。像任何可能须以周密血清学检查才能诊断的病变一样,医院技术操作水平和诊断能力也会影响发生率的报道。自身免疫溶血性贫血的发生,似无何遗传因素,但有其他自身免疫病的如自身免疫性血小板减少(第177章)、类风湿性关节炎(第278章)和肾小球肾炎(第119章)等病例除外。

温抗体(IgG 诱导性)免疫性溶血性贫血虽能见于任何年龄,但以 50 岁组发生较多。与此相反,特发性冷血凝素病主要见于老人。自身免疫溶血性贫血的发生率似无种群倾向。

自身免疫溶血性贫血的临床经过,个体差异极大,有病情徐缓症状轻微,也有暴发性经过。儿童的自身免疫溶血性贫血,病情虽比成人急,但常能完全消失。血红蛋白可在在数小时至数日中下降,常于 3 月内恢复。

Donath-Landsteiner 冷溶血素(cold hemolysin)是一种具有抗 P 特异性的非寻常 IgG 抗体,最初是从先天性和获得性梅毒病人中发现的(第 349 章)。由它所致病变即**阵发性冷血红蛋白尿**(paroxysmal cold hemoglobinuria)。溶血以血管内最常见,抗体是在末梢循环温度较低时与细胞附着的。由于此型 IgG 抗体有非寻常的补体激活作用,故能引起血管内溶血。冷血红蛋白尿的发生,即与这种抗体有关。这样的抗体虽不常见,但以受病毒感染的儿童中发生最多。有时溶血虽很严重,但一般都较轻和,感染清除后亦常消失。

儿科年龄段的死亡率 9% ~29% 不等。急性期死亡一般是由于严重贫血或伴随的血小板减少所致出血。慢性和成人病例死亡率较高,常死于基础病变如 Hodgkin 病(第 194 章)及非 Hodgkin 淋巴瘤(第 195 章),也可能死于治疗并发症。脾切除术后有致死性脓毒症发现。

雌二醇(estradiol)与皮质醇(cortisol)不同,能使脾巨噬细胞对 IgG 包被红细胞的清除加速及肝巨噬细胞对 IgM/C3b 包被红细胞的清除。妊娠期间,雌激素水平增至加速清除 IgG 包被红细胞所需水平,故可使 IgG 诱导的自身免疫溶血性贫血过程加速。

## 临床表现

自身免疫溶血性贫血的很多症状,如软弱、不适、头晕等,都是贫血引起的。有基础性心血管病的患者,可有明显的劳力性呼吸困难、末梢水肿和心绞痛。溶血明显时,可有轻度黄疸,特别是伴有肝功能失常时。有内在基础病变的,还常有与该病有关的症状(如基础病变为恶性损害时的发热与消瘦,系统性血管炎时的关节症状)。体检所见一般亦与基础病变有关。如以非 Hodgkin 淋巴瘤为基础病因时,常有肝脾大及淋巴结病。严重自身免疫溶血性贫血时,可有轻度脾大。高度脾大则提示基础病变如淋巴瘤等。其他可能由贫血引起的病征如心衰相关症候(浮肿,腹水,肺充血等)。严重黄疸不常见。

常见始发症状如苍白,黄疸,黑尿,腹痛,发热等。苍白可在黄疸之前出现。临床情况决定于溶血速度和贫血轻重。轻型病例可能只感疲困。重型病例则可呈急性病容,心动过速,呼吸急促,低氧血症,循环虚脱等。严重 IgM 性冷血凝素病时,皮肤可见网状青斑(livedo reticularis)型改变,遇寒出现手足发绀。

## 诊断

实验室检查可见贫血、网织红细胞增多(如骨髓尚有充分功能时)和直接 Coombs 试验阳性。有些病人网织红细胞减少,据信是由于自身抗体作用于红系早期前体细胞。末梢血片检查可见球形红细胞、多染性、有核 RBC 和噬红细胞现象(erythrophagocytosis)(彩页 8 图 169-1)。棕黄层(buffy coat)制备的血片,可能见到白细胞周围玫瑰花样 RBC。冷血凝素病时可见 RBC 凝集。重型病例可在载玻片及毛细试管中肉眼目击凝集现象。白细胞计数一般正常或增高。少数病人的自身免疫溶血伴有血小板及白细胞减少。血中间接胆红素常增高。

诊断自身免疫溶血性贫血的最有效方法是从病人循环中红细胞直接检查表面抗原及补体组分,最易操作的是直接 Coombs 抗球蛋白试验。此试验的经典方法是使病人 RBC 与家兔或山羊抗人血清球蛋白试剂相互反应,再测定病人 RBC 凝集情况。也可以用人类免疫球蛋白或补体组分的抗体,作为特异性更高的试剂。此时由 IgG 抗体诱导的凝集(γ-Coombs 试验)即可证明 RBC 表面有 IgG 存在,而 C3 或 C4 抗体(非 γ-Coombs 试验)则用于测试 C3 和 C4 的存在。IgG 诱导的溶血性贫血时,红细胞表面有 IgG 或 IgG 加补体组分发现。这些病人 γ-Coombs 试验常为阳性,但非 γ-Coombs 试验也可能是阳性。IgM 诱导的溶血性贫血(冷血凝素病)时,红细胞上无 IgG 发现,但 IgM 冷凝素亦未检出,因为 37℃ 时结合稳定,故能

从RBC膜上检出。冷血凝素病时一般只有非γ(C3) Coombs试验为阳性结果。少数由IgG诱导的免疫性溶血病人,每个红细胞上的IgG水平不能由常规Coombs试验检出,因为它需要红细胞表面IgG分子数成百上千时才会出现阳性结果。最初报道这种现象时,RBC上结合的少量IgG分子,是以一种复杂的抗球蛋白消耗试验检出的。但是现在Coombs试验是用放射标记的抗IgG抗体,比常规Coombs试验敏感10倍,亦可用于抗体测试。

以Coombs抗血清进行试验,已发现几种反应类型。RBC可以在有或无补体检出的情况下被IgG包被(温抗体IgG介导的自身免疫溶血性贫血),亦可只被补体蛋白包被(IgM诱导的溶血,即冷血凝素病)。现在还不能根据Coombs反应类型预测自身免疫溶血性贫血的慢性程度及轻重。

冷凝素效价也有诊断意义。即由病人血浆检查0℃时对含I抗原的正常ABO相容性红细胞的凝集活力。能凝集正常红细胞的抗体最高稀释度,就是冷凝素效价。冷血凝素病所致免疫性溶血病人,冷凝素效价大多在1:1000以上。

## 治疗

很多IgG/IgM诱导的溶血性贫血病人,由于溶血轻微,无需治疗。如有基础病变,控制该病,亦常能使溶血性贫血就范。但如病人已由溶血而导致明显贫血,仍应给予治疗干预。

### 糖皮质激素

IgG抗体介导的自身免疫溶血性贫血和免疫性血小板减少性紫癜病人,以相当于泼尼松(prednisone)1~2 mg/(kg·d)剂量的糖皮质激素治疗数日,即常有效验。据信糖皮质激素减少IgG诱导的溶血性贫血,主要由于以下3种机制。首先,糖皮质激素减少异常IgG抗体的产生。这种作用是普遍而缓渐的,可望在4~6周内,使Coombs试验阳性程度逐渐下降,血红蛋白水平则渐增高。其次,有人报道糖皮质激素可使直接Coombs试验检出的抗体量下降和间接Coombs试验检出的抗体量增加,但它也会使抗体亲和性减低;不过这种结果也许只是糖皮质激素治疗的偶见效应。第三,体外和体内试验都已证明:糖皮质激素可使巨噬细胞上Fcγ受体表达度减低,而该受体是促使红细胞从循环中被清除的。因此红细胞表面虽仍有IgG存在,红细胞寿命仍可得到改善。不过有些病人尽管红细胞寿命已有延长,血红蛋白浓度亦已增加,Coombs试验仍为阳性。糖皮质激素的这种作用可能发生很快,有些病人激素治疗后1~4日内,血红蛋白浓度即见增长,可能就是激素功效。但多数病人是在治疗后2~3周内收效的。也有些病人治疗4~6周后才有效验。

大剂量糖皮质激素治疗下,约60%~70%病人初期收效。有些急性自身免疫溶血性贫血和小部分慢性自身免疫溶血性贫血病人,类固醇剂量抽减和停药时,贫血仍保持缓解。有些病人的溶血性病变则可在小至中量类固醇持续治疗下得以控制。隔日疗法对自身免疫溶血性贫血的疗效,可能不如某些炎症性自身免疫病时,故须注意监护病情加剧。如病人对直接Coombs试验仍为阳性结果,则停止糖皮质激素治疗须极小心。对类固醇已有依赖性的病例,尤须考虑糖皮质激素的初期和长期副作用。

有些病人允许轻度溶血性贫血存在可能比脾切除及其他治疗选项更为可取。治疗的初期目标是使病人的血红蛋白值恢复正常,糖皮质激素治疗达到非毒性水平。有些病人将目标调整为使溶血减轻到无临床症状而糖皮质激素副作用微不足道的情况,更为现实。

糖皮质激素对冷血凝素病常无功效,也许是由于这些病人的红细胞上,都有大量IgM抗红细胞抗体和大量C3分子沉积。巨噬细胞C3b受体与Fcγ受体不同,糖皮质激素治疗效验较差。加之有些病人的溶血可能是管内的,而糖皮质激素是不能抑制补体介导的细胞溶解的。少数低效价冷血凝素病症候的病人,抗红细胞抗体接近37℃时仍有活力,对此类固醇治疗是有效的。此外,还有少数IgG冷凝素的病例,类固醇和脾切除治疗似有功效。冷血凝素病患者则以防寒和控制基础病变收效最佳。他们中间很多人的溶血性贫血都很轻。

### 脾切除术

脾及其驻留的巨噬细胞是人类隔离IgG包被血

细胞的主要部位,动物也是这样。脾切除术可使 IgG 致敏细胞的隔离大为减少。脾切除也能使 IgG 抗红细胞抗体的产生减少,因为脾有大量 B 淋巴细胞库存。但随着抗体浓度的增高,脾切除术防止对 IgG 包被细胞的清除作用即趋减低,因为此时肝已成为清除红细胞的主要脏器。

类固醇治疗无效,或持续量须达泼尼松每日 10 ~ 20 mg或与此相当的隔日维持量时,应考虑脾切除术。每个病人都须就基础病变、手术风险、贫血程度和类固醇耐受不良等情况,认真评估。

IgG 介导的病变,脾切除术有效率约 50% ~ 70%,但有效大多也只是部分缓解。收效最差的,也许是红细胞有大量 IgG 包被的病人。因为在这种情况下,肝脏发挥的清除作用更大。不过脾切除术取得的部分缓解,往往也很有帮助,因为它可使溶血速率减低,血红蛋白浓度增高,控制溶血性贫血所需的糖皮质激素量亦可减少。但因脓毒感染的风险增加,故须精心选择病人。类固醇治疗无效的病人,需用中至大量维持的病人,以及对糖皮质激素耐受不佳的病人,可以考虑脾切除术。$^{51}$Cr 标 RBC 动态检查未必有帮助,操作费时,费用不菲,对多数病例的脾切除术效验预测也不可靠。脾切除术前,应进行肺炎球菌疫苗免疫,以减少脾切除后肺炎球菌感染的风险。

像糖皮质激素治疗一样,脾切除术对冷血凝素病一般亦无功效,因为 IgM 包被红细胞主要是在肝内清理的。个别显示 IgM 诱导溶血性贫血病人,脾切除术也能收效,也许是由于它使脾内产生的 IgM 抗体减少,或者是尚有 IgG 冷凝素存在的缘故。

### 免疫抑制剂

最常用的免疫抑制剂是硫嘌呤类和烷化剂,前者如 6 - 巯嘌呤(6-mercaptopurine),硫唑嘌呤(azathioprine),硫鸟嘌呤(thioguanine)等;后者如环磷酰胺(cyclophosphamide),苯丁酸氮芥(chlorambucil)等。免疫抑制剂是通过减少抗体生成而收效的,一般至少须经 4 周才能见到效果。临床试用期应达 3 ~ 4 月。儿童时期的自身免疫溶血性贫血很少须以这类药物治疗。

糖皮质激素治疗及脾切除术后,溶血性贫血程度仍难以耐受的病例,可作免疫抑制治疗。另一方面,对糖皮质激素有抗拒性或耐受不佳,脾切除术风险又高的病人,亦可作此考虑。药物剂量应调整到使白细胞计数保持在 4000/μL 以上,粒细胞计数 > 2000/μL,血小板计数 > 50 000 ~ 100 000/μL。由于副作用严重,因此要求对免疫抑制疗法的指征必须从严掌握,用药时间应加限制。

免疫抑制疗法对冷血凝素病有效。烷化剂(环磷酰胺或苯丁酸氮芥)也在试用,60% 病例似有良效。

### 输血疗法

多数自身免疫溶血性贫血病人都无需输血治疗,因为贫血发生缓渐,已经取得生理代偿。但也有个别病例发生急性或严重贫血,需要输血支持,以待其他疗法收效,溶血减轻。输血疗法的问题是:血库可能找不到任何“适容性”血液,因为有作用于 Rh 位点核心组分的自体抗体存在,而几乎所有可能供体,无论 Rh 亚型如何,红细胞上几乎都有此核心组分存在(第 165 章)。因此一般建议血库按病人本身主血型和 Rh 型,鉴定最适容性血液单位,就给病人输入这些单位。按此法处理,供体血液的 RBC 寿命不会有很大缩短。

冷血凝素病时,一切静脉输注包括输入全血都要注意预为加温至 37℃,否则静脉局部温度减低也能促使 IgM 抗体与 RBC 结合,加速溶血的发生。输入冷却或室温细胞在末梢小血管中凝集,可致严重缺血,血管亦可深受其累。

### 其他疗法

静脉注射丙种球蛋白,已广泛用于免疫性血小板减少性紫癜的治疗,对 IgG 诱导的免疫性溶血性贫血可能也有效,也许是由于干扰对 IgG 包被细胞的清除。治疗方案不一,从 400 mg/(kg · d)疗程 5 日到 2 mg/kg 2 日疗法,以后按需酌用,以维持疗效。目前资料还不完整,但丙种球蛋白对自身免疫溶血性贫血的疗效,似不如免疫性血小板减少性紫癜。

血浆置换(plasmapharesis)及换血(exchange transfusion)已用于 IgG 诱导的严重免疫性溶血性贫血,但收效有限,也许是由于半数以上 IgG 是在血管

外,血浆中只有少量抗体(抗体大多在RBC表面)。但血浆置换用于IgM诱导的溶血性贫血(冷血凝素病)则已收效,这是因为IgM分子量大,主要在血管内区间,37℃时IgM大多都在血浆中。血浆置换虽只能用作短期治疗,但对少数溶血严重失控的病例,可能收到起死回生的效验。

其他已有效用于某些IgG诱导的免疫性溶血病人的治疗有长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、激素疗法等。达那唑(danazol)由于副作用有限(男性化作用及体重增加皆有限),亦可用于某些IgG诱导的免疫性溶血性贫血病人。但这些药物对IgM诱导的溶血治疗结果是提示治疗无效。无论IgG还是IgM所致慢性溶血,都应给予叶酸,以防叶酸储备的匮乏。

## 免疫性全血细胞减少

Evans综合征是伴有血小板减少的自身免疫溶血性贫血。见于少数患急性自身免疫溶血性贫血的成人和儿童。还有为数更少的病人,中性粒细胞亦明显减少。有些免疫性全血细胞减少病人,已发现针对RBC、白细胞和血小板的抗体。还已发现T细胞抑制造血细胞的成熟。在有血小板或中性粒细胞缺乏的情况下,自身免疫溶血性贫血更多是取慢性或复发性经过。很多病人都有相关病变,如慢性淋巴结病及异常丙种球蛋白血症(dysgammaglobulinemia)。有些病人非发作期血液学情况是正常的。发作时则可能涉及3系细胞中任何一系的减少。糖皮质激素治疗急性发作常能收效,非发作期无需治疗。但有些病人为持续性免疫性细胞减少,故须长期类固醇治疗,或做更积极治疗。脾切除术可能使病情取得改善,但全血细胞减少的儿童和成人,发生感染的风险比只有自身免疫溶血性贫血的病人高,复发也更常见。

## 阵发性睡眠性血红蛋白尿

阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)是获得性病变,最初认为是血管内溶血发作导致夜间出现血红蛋白尿。现在发现慢性血管内溶血是更常见的临床现象。PNH是原发性骨髓病,不但涉及RBC系,还累及血小板、白细胞及多能造血干细胞(pluripotent hematopoietic stem cells)等系。据信它是克隆性质的干细胞病,来自或可演化为其他骨髓发育异常病,包括再生障碍性贫血、铁粒幼细胞性贫血、骨髓纤维化等。罕见情况下,PNH亦可演化为白血病。提示本病病因的重大线索,是发现患者有一体细胞突变(somatic mutation),发生在为一种蛋白(磷脂酰肌醇I聚糖A类〈PIGA或GPI〉)编码的X染色体DNA上,并在控制各种膜蛋白磷脂酰肌醇锚包括补体控制蛋白的形成通路上,有着重要作用。*PIGA*基因已有很多不同突变报道。

虽然PNH常为青年人病变,实可见于任何年龄的男女。最常见的表现是不同程度的慢性血管内溶血。溶血轻重和血红蛋白尿程度决定于循环中异常RBC数量和这些细胞中膜异常的表达度。2或3种异常RBC群体,即PNH Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ型细胞,可以同时出现,差别在于GPI连锁蛋白的表达和对溶解的易感性。患者还常有缺铁性贫血,这是由于血管内溶血及持续性血红蛋白尿和铁血黄素尿期间,大量铁由尿排出。其他常见临床症状如腹、背和筋骨疼痛等。疼痛可能与血管内溶血和血红蛋白尿有关,也可能是缺血性,即继发于大小静脉的血栓形成性并发症。肝静脉血栓形成(Budd-Chiari综合征)以及门、脾、肠系膜、脑和其他静脉,都可能发生血栓形成,也是常见的死亡原因。急性肠梗死致须手术切除者已有报道(第144章),血栓形成性病变可能须作抗凝治疗。血小板和白细胞对溶解的易感性似亦非同寻常,故常有血小板或粒细胞缺乏,也可能二者俱缺,并可成为本病的初期征象。骨髓常为增生亢进,但也可能是细胞成分减少,符合再生障碍性贫血。临床经过不一,决定于是否发生进行性骨髓病变及静脉血栓形成等危及生命的并发症。

任何再生障碍性贫血病人都要想到PNH(第174章)。患者一般不致以此而诱发感染。至少半数病例仍能生存多年。

### 诊断

诊断须根据临床表现及循环中对补体介导的溶血特别易感的红细胞群的实验室检查。检查这种敏

感性的最快捷方法是以荧光激活细胞分类器(fluorescence-activated cell sorter)分析 DAF, CD59 及其 GPI 锚定分子,PNH 时都是缺乏的。GPI 连锁蛋白缺乏则以单克隆抗体的流式细胞计量术(flow cytometry)测定。受累克隆群体的大小和 GPI 蛋白缺乏程度,都是临床症状的重要决定因素。PNH 还可由糖水试验或 Ham 酸化血清试验诊断。糖水试验时,患者血清与5%葡萄糖液混合,与病人细胞共同孵育,如为 PNH 将发生溶血。在低离子强度时,每个人都有能识别自身细胞的抗体分子。这些分子激活补体的经典通路。正常红细胞抗溶,而 PNH 红细胞则对此易感。Ham 试验是以患者细胞在酸性血清中孵育。这些情况都能激活补体旁路(alternative complement pathway),而使 PNH 患者细胞溶解,正常细胞则不致如此。但是先天性红细胞生成异常性贫血综合征(酸化血清阳性的遗传性红细胞多核性〈HEMPAS〉)时,有些(不是所有)病人的正常血清 Ham 试验结果也是阳性。

## 发病机制

PNH 病人的红细胞对补体溶解作用常有异常敏感性,粒细胞和血小板常亦如此。补体由经典通路或旁路激活,PNH 细胞表面沉积的补体分子数都比正常细胞为多。PNH 时补体与血细胞结合过多,是由于细胞表面旁路 C3 转化酶活力增强。PNH 红细胞表面的 C3 受体,又比正常细胞表面受体要好,因此有更多补体终末组分 C5 ~ C9 被激活,引起的细胞溶解也比正常细胞多。红细胞表面生成的 C5 ~ C9 复合体对 PNH 细胞的损害更甚,是因为 C5b ~ C9 溶解复合体对 PNH 细胞膜的透入性比对正常细胞膜强。

PNH 病人缺乏所有正常血细胞膜上都有的补体调节蛋白,使得 PNH 红细胞对补体溶解的易感性增高。PNH 病人血细胞的基本特征是缺乏以 GPI 锚与膜相连的蛋白。DAF 和 CD59 都是补体调节蛋白,与 GPI 连锁,PNH 病人造血细胞上皆无此物。很多 PNH 病人都有几种异常红细胞群。鉴定各种 PNH 异常细胞群,可作补体溶解敏感性试验,测定抗体致敏红细胞对补体介导性溶解的易感性。PNH 1 型细胞对补体溶解的易感性中度增高,GPI 连锁蛋白表达常接近正常水平。PNH 2 型细胞对该蛋白的表达水平减低。这些红细胞的 DAF 水平虽似减低,但无对 C5b 复合物攻击敏感的膜缺陷(CD59)。PNH 3 型细胞对补体攻击高度易感,但与磷脂酰肌醇连锁的控制蛋白似完全缺失,DAF 和 CD59 亦缺失。前已指出,PNH 时血小板和白细胞对补体介导性溶解亦异常敏感,造成这种异常的原因可能也是相同的。

## 治疗

有些病人的溶血可由泼尼松 15 ~ 40 mg 的隔日疗法控制。急性发作期间,短期内每日给予较高剂量,可能亦有助于溶血的控制。贫血病人雄激素包括不同剂量的同化类固醇达那唑(danazol),可能收效。骨髓移植是唯一根治疗法,已在一些病例中成功实施,但一般说来骨髓移植治疗 PNH 并不满意。PNH 病人可能缺铁,但补铁特别是急性补铁,溶血可能更为加剧,因为会有新的敏感 RBC 群体生成和释出。尽可能以口服方式补铁,但失铁量大时可能仍须注射疗法。

# 药物诱导的免疫性溶血

药物诱发的免疫性溶血性贫血(driug-induced immune hemolytic anemia)按其主要病理生理,可分为三类。临床症候与自身免疫溶血性贫血相同。患者可能有慢性溶血性贫血,偶可酿成灾难性血管内溶血(奎尼丁型)。很多自身免疫性和与药物有关的溶血性贫血都伴有血小板减少及中性粒细胞减少,病理生理过程亦近似。诊断主要依据病史和体外检查。

## α - 甲基多巴型

α - 甲基多巴(α-methyldopa),左旋多巴(levodopa)及其衍生物引起的临床症候,与 IgG 诱导的免疫性溶血性贫血几乎相同。这些药物能促使具抗 Rh 特异性的 IgG 温反应性抗体形成。主要作用方式可能是免疫调节方面的改变,致使产生 Rh 抗体的 B 淋巴细胞失去抑制。

有关此型溶血性贫血的信息,很多来自服用α -

甲基多巴的病人,现在该药已很少用。接受α-甲基多巴治疗的病人中,约15%发生抗核抗体(antinuclear antibodies)。接触本品的病人中,25%对检查IgG的Coombs试验出现阳性结果。在诊断上重要的是几乎所有病人的血浆中也有IgG抗红细胞抗体存在。虽然多数病人的IgG包被未到溶血程度,但是红细胞相关性IgG包被量最高的病人,似会发生明显溶血和溶血性贫血。检查病人RBC和血浆即可作出诊断。体外试验时,病人血浆沉淀供体红细胞上的IgG抗体,无需药物存在。有些病人停药2年后Coombs试验仍为阳性。甲芬那酸(mefenamic acid)也有类似综合征报道。

## 半抗原型

半抗原型(hapten type)药物性免疫性溶血的经典案例是接触大剂量青霉素的病人。部分青霉素分子或其活性代谢物与红细胞表面结合,可起半抗原作用,诱导针对有青霉素包被的红细胞膜的抗体反应。反应常涉及IgG,补体亦常激活。红细胞有IgG并常有C3包被。但除非病人每日接受的青霉素量达1000~2000万单位,这种症候是很少发生的。诊断可以病人血清与经青霉素预育的供体红细胞孵育。只有在有青霉素存在时,才会发生IgG抗体沉积,而由Coombs试验检出。

红细胞表面还已见到头孢菌素抗体的非特异性包被。头孢噻吩(cephalothin)与红细胞膜结合,使RBC接受很多血浆蛋白的包被。Coombs试验阳性。溶血性贫血则不致发生。但头孢噻吩可起半抗原作用,通过类似青霉素的机制引起溶血性贫血。

## 奎尼丁型

奎尼丁型自身免疫溶血性贫血,一般是奎尼丁(quinidine)引起的,但奎宁、睇波芬(stibophen)、氯丙嗪(chlorpromazine)及磺胺药等也有报道。据认为反应是由于针对奎尼丁或其衍生物的抗体,对RBC表面的亲和性甚低,因此常被称为**无辜旁观者反应**(innocent bystander reaction)。估计药物是与细胞糖蛋白松弛结合的。抗体发现该复合体,这样的相互作用,激活补体经典通路,而使C3沉积在红细胞表面。据信免疫复合体暂时贴附RBC表面激活补体后又复分离。奎尼丁及其衍生物时,反应似涉及一种IgM抗体。诊断可在体外检查病人血清补体,供体红细胞沉积只发生在有药物存在时。检查红细胞表面沉积的补体,可做Coombs试验。

所有这些由药物引起的病变,停用该药后都可消失。必要时也可短程应用糖皮质激素。

## 血管内溶血

虽然RBC异常如镰状细胞病(第171章)、严重自身免疫溶血性贫血时能发生血管内溶血,但大多数血管内溶血都是原来正常RBC遭受外部损伤而发生的。末梢血片常能显示受伤破裂的红细胞,这些因损伤而发生变形的红细胞,被冠以不同名目,如裂红细胞(schistocyte),锯齿形细胞(burr cells),盔状细胞(helmet cells)等。

**表169-2**

| 血管内溶血病因 |
| --- |
| 人造物 |
| 　心瓣膜 |
| 　房或室间隔补片 |
| 　左室辅助器材 |
| 　血管移植 |
| 血栓形成性血小板减少性紫癜 |
| 溶血尿毒综合征 |
| 弥散性血管内凝血 |
| 播散性癌症 |
| 化学治疗(如丝裂霉素C) |
| 实体器官移植 |
| 骨髓移植 |
| 恶性高血压 |
| 硬皮病 |
| 系统性红斑狼疮 |
| 子痫,子痫前期,HELLP综合征 |
| 小血管损伤(如运动相关性) |
| 烧伤性 |
| 毒液 |
| 细菌感染(如梭菌类) |
| 铜 |

## 发生机制和临床症候

### 与心脏及大血管异常有关的溶血

人造心瓣膜所致机械性溶血(第72章)是本身正常的RBC流经心脏和大血管时受到伤害的典型实例(表169-2)。像微血管病性溶血性贫血一样,出现RBC破碎或裂红细胞(彩页8图169-2)是本病的特征性标志。溶血一般发生在血管内,引起血红蛋白尿和铁血黄素尿。持续存在时,尿中失铁可致铁缺乏。现代人造瓣膜发生明显溶血性贫血的虽已较少,但很多病人仍能检出轻度溶血。主动脉瓣发生这种情况的常比二尖瓣多,估计是RBC流经主动脉瓣时流速较高,承受的剪切应力也比二尖瓣口大。生物部件引起溶血的较少。瓣膜功能失常或缺陷如瓣旁渗漏等,可使RBC破碎明显加剧,应注意排查。严重贫血病人如发现机械性功能失常,应高度考虑瓣膜更换或修复。否则治疗只能限于支持性,如补充叶酸,长期铁血黄素尿者补铁,必要时输血等。由于心排出量增加已知能使溶血加剧,故严重病例应建议休息。

其他血管内器材也能引起溶血,如用于关闭房或室间隔缺陷的合成补片,左室辅助装置,血管移植,经颈肝内门体分流等。较少情况下,RBC破裂亦可发生在无人造部件时(如瓣膜性或先天性心脏病)。

### 微血管病性溶血性贫血

血栓形成性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura)和溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome)(第177章)都是以微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia)为特征的各种病变的一部分。微血管病性溶血性贫血亦见于恶性病变时,并常为晚期播散性病变。发生机制估计为与肿瘤有关的微血管异常,也许是瘤细胞直接入侵引起的。有些化疗药物如丝裂霉素(mitomycin C)(第191章)也能激起微血管病性溶血性贫血,最可能的原因是对内皮的直接毒性作用。有时试用血浆输注或交换,但一般皆无助益。现有的唯一可行治疗是对恶性损害的处理(如有可能)。

实体脏器和骨髓移植后,也能发生微血管病性溶血性贫血。钙调磷酸酶(calcineurin)抑制剂如环孢菌素(cyclosporine)和FK-506(他克莫司,tacrolimus),都是可能的激发剂。骨髓移植时调理疗法对内皮的损伤,估计有重要作用。治疗一般包括停用肇因药物,支持疗法,并可试用血浆交换疗法。HIV感染也能引起微血管病性溶血性贫血,临床症候类似典型血栓形成性血小板减少性紫癜(第419章),治疗首选血浆交换。妊娠和产后发生血栓形成性微血管病的也在增多(第253章),此时可能发生子痫前期或子痫及HELLP综合征(溶血〈hemolysis〉,肝酶增高〈elevated liver enzymes〉,血小板减少〈low platelets〉),有如血栓形成性血小板减少性紫癜。此外,微血管病性溶血性贫血还可见于恶性高血压(第63章)和硬皮病(第281章)病人,系统性红斑狼疮(第280章)病人有时也能见到。但其他肾小球病时发生较少。

### 其他直接理化损伤所致溶血

长跑和长时间剧烈运动可使RBC机械性破坏(如劳力性溶血及行军血红蛋白尿)。估计是足部小血管直接损伤造成RBC破坏的。

大面积烧伤(第108章)也有发生溶血性贫血的报道,可能是红细胞的直接温度性损伤所致。一般在烧伤后24~48小时内发生急性溶血。受到热损伤的RBC,大多在血管内溶血,有些则因胞膜发生重大改变而被组织巨噬细胞清除(主要在脾)。热损伤的次常见原因是输血或透析液意外加热过度。

有些昆虫、蜘蛛和蛇咬伤(第406~408章)可因毒素对RBC的直接损伤而发生急性血管内溶血,也可能是在弥散性血管内凝血的情况下发生的。梭菌性脓毒感染时(第318章)释出的细菌酶有磷脂酶活力,损伤红细胞膜,可致急性严重溶血。

很多化学品能通过毒性和非毒性机制引起溶血性贫血。急性铜中毒和Wilson病(第224章)时对RBC的直接毒性作用,干扰RBC代谢或损伤RBC膜。在淡水中接近溺毙而幸能存活的人(第90章),接触低渗溶液(如前列腺手术期间)的人,RBC可因渗透作用而解体。

## 临床表现

血管内溶血可以贫血、非结合型胆红素增高或黄疸出现。乳酸脱氢酶水平增高,并与溶血程度平行。血清低水平结合珠蛋白(haptoglobin)证实血管内溶血的存在。末梢血涂片常能发现RBC破裂及球形细胞(图169-2)。溶血活跃期间有血红蛋白尿,慢性血管内溶血则可致血铁黄素尿。如骨髓未被肿瘤累及,而患者又无铁和叶酸缺乏,则可见网织红细胞计数增多,这是机体试图对溶血性贫血作出的补偿。

由于微血管病性溶血性贫血可能与弥散性血管内凝血、血栓形成性血小板减少性紫癜或溶血尿毒综合征相关,因此血管内溶血病人的检查应包括血小板计数,凝血酶原时间,部分凝血激酶时间,纤维蛋白原水平及其他有关项目,以排除这些病变(第177章,第179章)。恶性贫血(第175章)因有无效红细胞生成,故很多表现可能类似血管内溶血;但恶性贫血者粒细胞常分叶过多,网织细胞计数则是减低的。

## 治疗

治疗血管内凝血必须注意诱发病因,最终预后亦系于此,像任何类型的严重溶血一样,患者都应补充叶酸。慢性血管内溶血如人造心瓣膜时,尿中铁流失可能已足以要求口服补铁。与肿瘤相关的血管内溶血,常发生血栓形成性并发症,故可能须作长期抗凝(第188章)。

## 推荐阅读

Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Present state and future problems. Int J Hematol, 2003, 77: 113 - 120.
阵发性睡眠性血红蛋白尿的临床表现、现状及未来问题的综述。

Schreiber AD. Autoimmune hemolytic anemia. In Samter M, Austen KE, Frank MM, et al (eds): Immunological Diseases. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 738 - 749.
名著:《免疫性疾病》(第6版)中有关自身免疫溶血性贫血的精彩论述。

(王贤才 译;朱美珍,范懿 校)

# 第 170 章

# 溶血性贫血:红细胞膜和代谢缺陷

David E. Golan

## 正常红细胞膜

### 结构

#### 膜脂

红细胞膜是最先作出生化鉴定的生物膜,由不对称机化的脂双层构成,双层中埋藏一些膜蛋白,还有其他膜蛋白附着。脂膜主要是磷脂和未酯化胆固醇的1:1(摩尔比)混合物。胆固醇随机性分布在脂双层的内、外层间,磷脂则是非对称性分布,氨基磷脂(磷脂酸丝氨酸〈phosphatidylserine〉和磷脂酰乙醇胺〈phosphatidylethanolamine〉)及磷脂酰肌醇(phosphatidylinositols)主要在内层,而胆碱磷脂(磷脂酰胆碱〈phosphatidylcholine〉和鞘磷脂〈sphingomyelin〉)则主要在外层。磷脂不对称性由选择性氨基磷脂变位酶(translocase)即"翻转酶"(flippase)保持,利用三磷酸腺苷(ATP)水解产生的能量,使磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺从内层向外层移动。变位酶作用有重要功能,因为磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺暴露在循环中红细胞外表面,不但能激活凝血通路,也能促使单核吞噬细胞黏着而导致溶血。红细胞膜脂类似能与血浆中脂蛋白的脂类自由交换。

#### 膜蛋白

像膜脂一样,红细胞膜蛋白也是不对称排列的,使膜结构和功能达到最优状态(图 170-1)。主要膜内在蛋白(major integral membrane proteins)穿入或跨越脂双层,细胞外面常有糖类修饰,包括有重要功能的转运蛋白如带 3(阴离子交换蛋白)和带有细胞表面抗原的蛋白如血型糖蛋白(glycophorins)。主要末梢膜蛋白不穿入脂双层,而是通过一种以上内在蛋白的互动和结合,附着在脂双层的胞内表面,包括结构蛋白(如血影蛋白〈spectrin〉和肌动蛋白〈actin〉)及一些糖酵解酶(如甘油醛 -3 -磷酸脱氢酶)。

结构蛋白组成致密的二维纤维网络,在内表面形成薄片,不向胞质延伸。网络的主要组分是血影蛋白,肌动蛋白,蛋白 4.1 等。血影蛋白是长而柔韧的杆状杂二聚体(heterodimers),由相互缠绕的 α-和 β-链构成。杂二聚体"头端"互连为血影蛋白杂四聚体(heterotetramers)和少数更高级别的寡聚体(oligomer)("自身结合",self-association),"尾"端是肌动蛋白短丝。血影蛋白与肌动蛋白的结合互动,得到蛋白 4.1 的加强,它与肌动蛋白也与血影蛋白 β 链结合。由于每个肌动蛋白丝约能容纳 6 个血影蛋白杂二聚体的结合(这种组装有时称为"连接复合体"),因此血影蛋白 - 肌动蛋白 - 蛋白 4.1 复合体能在整个内表面发展为二维"膜骨架"(membrane skeleton)。

膜骨架通过几种"连接"蛋白(linking proteins)作用,与其上脂双层耦联。最重要的连接作用来自锚蛋白(ankyrin),它在自身结合处附近与血影蛋白 β 链结合,并与内在蛋白 3 的胞质域结合。蛋白 4.2 可能在血影蛋白 - 锚蛋白互动中起强化作用。连接机制的重要性,已从哺乳动物带 3 蛋白完全缺失的红细胞得到证明,这种细胞虽不正常,但仍完整存在;其他连接机制还有蛋白 4.1 与血型糖蛋白(特别是血型糖蛋白 C)的互动以及骨蛋白(特别是血影蛋白)与内层膜脂的互动。

### 功能

#### 膜强度和变形性

膜骨架与其上脂双层精密微妙的机械耦联,使得

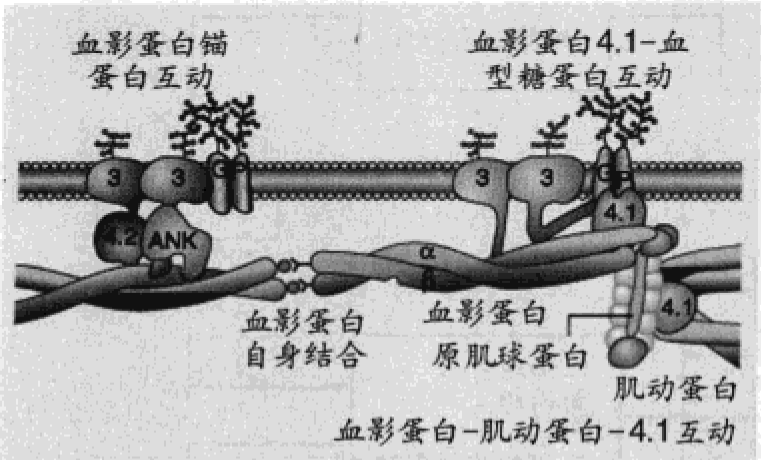



**图170-1** 红细胞膜主要蛋白间的分子结合互动。3=带3;4.1=蛋白4.1;4.2=蛋白4.2;ANK=锚蛋白;GP=血型糖蛋白。

正常红细胞具有坚韧和变形的高超性能。成熟红细胞从骨髓释出,必须抵御心脏和大血管中的高压及剪切力,还要能通过直径很小的微循环管道,历时120日。正是骨架-脂双层耦联抗御高剪切力和立即变形的能力,才使正常红细胞能够完成这些使命。而有膜骨架缺陷和膜骨架与其上脂双层耦联缺陷的异常红细胞,就会在循环中自行破裂,引起非免疫性溶血性贫血的临床征象。

### 阳离子和容积稳定性

红细胞利用脂双层中蛋白泵(protein pumps)和通道(channels),控制细胞内钠、钾和钙离子浓度,调节细胞容积。细胞内正常$Na^+$,$K^+$,$Ca^{2+}$浓度分别是10 mmol/L,100 mmol/L,100 nmol/L。生理上最重要的泵是ATP依赖性$Na^+/K^+$交换器,它由ATP水解提供能量,把$Na^+$逆浓度梯度泵出而把$K^+$逆浓度梯度纳入细胞;ATP依赖性$Ca^{2+}$泵也是逆其浓度泵出细胞。正是这些泵的作用,使$Na^+$,$K^+$,$Ca^{2+}$循其浓度梯度而下,通过相对无通透性脂双层的小量被动渗漏得到抗衡。3种阳离子的被动渗漏率病理性增加(或两种泵作用的减低),将发生有害作用。细胞内阳离子净增,必然带来水的净进入,造成细胞肿胀,而细胞内阳离子的净失,则将使细胞脱水。水分子跨越脂双层的自由流通,是水孔蛋白-1(aquaporin-1)水通道蛋白推动的。细胞内$Ca^{2+}$浓度增加,危害尤大,因为:(1)激活$Ca^{2+}$依赖性$K^+$通道(Gardos通道),促使$K^+$外出而使细胞脱水;(2)极高浓度时激活$Ca^{2+}$依赖性转谷氨酰胺酶(transglutaminase),此酶使膜蛋白交联(cross-link),由此产生的影响之一是使细胞的变形性(deformability)减低。

### 细胞变形

正常红细胞的双凹盘形,是由膜骨架内作用力和骨架与脂双层作用力的平衡保持的。这些作用力的强度足以使得红细胞在循环中变形而不致发生破裂。膜骨架完整性,骨架与脂双层耦联,细胞内阳离子和水含量,跨膜蛋白结构,以及血红蛋白变性和多聚化等改变,都会使红细胞形态受到影响。决定红细胞形态的一项重要因素是细胞表面积与容积之比。比值增加和减低,将分别出现球形(sphere)及杯或靶形红细胞(口形红细胞,stomatocyte)。膜骨架持久变形,也能引起不可逆性形态改变;可塑性有序变形,形成椭圆或卵圆形红细胞(elliptocytes,ovalocyte),而随机性膜损伤,变性血红蛋白沉积于骨架,蛋白发生氧化交联,则将形成棘状(钝锯齿状)红细胞(echinocyte)、不规则镰状及其他异常红细胞。

### 阴离子交换

红细胞膜在$CO_2$转运中有重要生理作用。在红细胞酶介导下,$CO_2$分子在组织中转化为$HCO_3^-$再在肺中变回$CO_2$以利排出。为提高血液携运$HCO_3^-$的能力,有些$HCO_3^-$是在血浆中携运的。每个红细胞膜存在的约100万阴离子交换蛋白(带3蛋白),使$HCO_3^-$进出红细胞更为便捷。带3介导$HCO_3^-$对$Cl^-$的被动双相交换,此过程无需能量。因此带3蛋白在红细胞膜结构和功能中至少起两种重要作用:使膜骨架与其上脂双层耦联;推动阴离子跨膜交换。

### 与脾相互作用:红细胞衰老

大多数红细胞在存活120天后都由脾清理出循环。脾索和脾窦间孔口,在红细胞强行通过时产生机械应力,而脾索中的低氧、低葡萄糖和低pH环境,则使红细胞承受代谢应力。脾主要以两项机制来隔离和清除衰老红细胞:一是当红细胞因衰老而使变形性减低时,不易通过脾孔口;二是随着红细胞的衰老,胞膜不断受到自身抗体和补体蛋白的修饰,这些蛋白是与脾内单核吞噬细胞的受体结合的,而自身抗体则可能作用于红细胞表面簇集或已发生水解改变的带3。

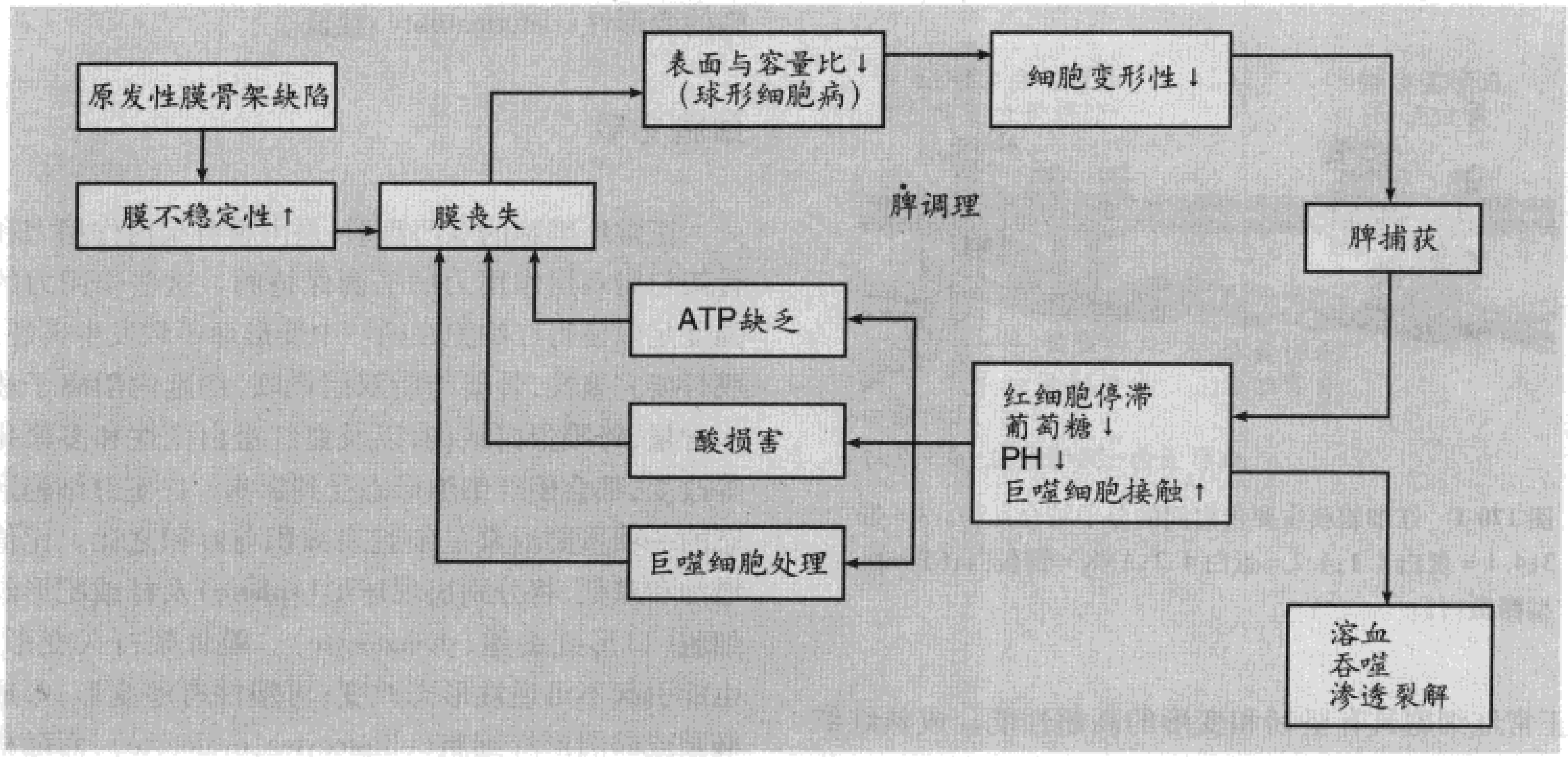



**图 170-2** 遗传性球形红细胞病时球形红细胞和溶血的病理生理模型。

## 红细胞膜病

### 遗传性球形红细胞病

#### 病因和发病率

遗传性球形红细胞病(hereditary spherocytosis)是一种遗传性溶血性贫血,病因为红细胞膜骨架与其上脂双层耦联的某一蛋白缺陷。这些蛋白是血影蛋白(α-或β-链),锚蛋白,带3,蛋白4.2等。已从这些蛋白中发现一些突变,有些则是当前的研究课题。迄今已发现的突变中,很多是很独特的,即没有一种突变是共同的。常染色体显性、常染色体隐性、新突变、非经典性遗传方式等都已报道:约75%家族表现为常染色体显性方式。在北欧人中,遗传性球形红细胞病的发生率是1:2000~1:5000。当然任何群体都有此症发生,而不仅限于北欧。

#### 发病机制

血影蛋白、锚蛋白、带3和蛋白4.2分子缺陷导致血影蛋白缺乏的"最终共同通道"(final common pathway),是遗传性球形红细胞病时所有红细胞的特征。发生这种分子表型,是由于血影蛋白的原发性缺乏,但更常见的则是可使血影蛋白与其上脂双层高亲和性结合的蛋白之一缺乏。血影蛋白缺乏发生球形细胞表型,可能是由于膜骨架与脂双层间"垂直"互动削弱。脂类"失支持"区在红细胞循环过程中自动丧失。球形红细胞强行通过脾索与脾窦孔口的能力,不如正常红细胞,而在脾索环境中承受的更大代谢应力,也使红细胞膜丧失更多。虽然有些高色素性小球形细胞最终仍能回归末梢循环,但有很多细胞是在脾中发生溶血的(图170-2)。由于发现血影蛋白缺乏是遗传性球形红细胞必不可少的缺陷,因此有人认为大多数遗传性球形红细胞病患者都能发现原发性血影蛋白缺陷。令人惊异的是,在遗传性球形红细胞病患者中,α-血影蛋白缺陷(常染色体隐性遗传的球形红细胞病)和β-血影蛋白缺陷(常染色体显性遗传的球形红细胞病)都只有约10%病例。而锚蛋白及带3突变则要常见得多:前者为常染色体显性和隐性遗传的球形红细胞病,约见于40%~50%病例;后者为常染色体隐性遗传性球形红细胞病,约见于20%病例。蛋白4.2突变为常染色体隐性遗传的球形红细胞病,较为少见,但日本例外,已有很多家族报道。溶血轻重与球形红细胞中血影蛋白含量相关,这也是上述发病机制的有力证据。

#### 临床表现

##### 一般表现

遗传性球形红细胞病的临床表现不一,从已由骨髓红细胞生成增多取得补偿的临床不明显的溶血性

贫血,到已危及生命、须赖红细胞输入为生的溶血状态。临床表型不一,是由于血影蛋白、锚蛋白、带3或蛋白4.2突变造成的分子改变的不同,因为它们都能使膜骨架与其上脂双层间的互动削弱。一般说来,以常染色体隐性方式出现的,临床病情常较重,而以常染色体显性方式遗传的,临床表型常较轻。虽然所有遗传性球形红细胞病出生时即已存在,但诊断可在任何年龄作出。遗传性球形红细胞病的共同临床症候是黄疸和脾大(表170-1)。约50%新生儿黄疸显著,致需换血(exchange transfusion),有些婴儿可能要定期输入红细胞,以保持适当血细胞比容(hematocrit)。红细胞生成素(erythropoietin)疗法能否使遗传性球形红细胞病新生儿与婴儿免于红细胞输入,现正研究中。生后数月,多数遗传性球形红细胞病患者的溶血状态都能得到部分代偿,表现为贫血轻至中度(血红蛋白9~11.5 g/dL),间歇性黄疸(病毒感染时加剧),脾大等。即使溶血已取得完全代偿的病人,可使脾大和脾血流增多的情况(如传染性单核细胞增多症,剧烈体力劳动时亦偶见),亦可出现严重溶血和贫血。过去已获代偿的老人,随着年龄的增老,贫血亦可加重,因为骨髓代偿功能也在减低。

## 并发症

遗传性球形红细胞病的共同临床并发症是胆红素性胆石和偶见的危象。溶血性危象(hemolytic crisis)似为很多感染时都会发生的单核吞噬细胞(网状内皮)系统活力增加所致。血细胞比容轻度减低就是这种危象的典型表现,但并无临床意义。再生障碍性危象(aplastic crisis)最常见于微小病毒B19(parvovirus B19)感染时(第160章),临床症候可甚剧烈,须立即输入红细胞。所幸微小病毒B19感染一般都能产生终生免疫,因此多数病例终其一生,发生这样的危象也只一次。巨幼红细胞性危象(megaloblastic crisis)是由于膳食中叶酸相对缺乏;妊娠期间对这种维生素的需要增多,因此这样的危象在孕妇中尤为常见。未获治疗的十余岁少年和成人遗传性球形红细胞病者,因溶血而使胆红素产生增多,很多人都会发生胆红素盐胆石。这种并发症的发生率,1~10岁儿童约5%,11~50岁时约45%,老年病人中约65%。由于很大一部分胆红素盐胆石是X线不显影的,因此最佳影像检查技术是腹部超声。

**表170-1**

**遗传性球形红细胞病**

| 临床表现 | 检验特征 |
|---|---|
| **常见症候** | 贫血,网织红细胞增多 |
| 脾大 | 血片上球形红细胞征 |
| 溶血及胆道梗阻所致间歇性黄疸 | MCHC增多 |
| 再生障碍性危象 | 渗透脆性(特别是孵育渗透脆性)试验增加 |
| 脾切除术收效佳 | 直接抗球蛋白(Coombs)试验阴性 |
| **罕见症候** | 红细胞膜蛋白减少: |
| 下肢溃疡 | 血影蛋白,或(和) |
| 痛风 | 锚蛋白,或(和) |
| 脊髓功能失常 | 带3,或(和) |
| 髓外造血肿瘤(胸) | 蛋白4.2 |
| 心肌病 | |

MCHC=红细胞平均血红蛋白浓度。

**表170-2**

**血片上球形红细胞征突出的病变**

**常见**
遗传性球形红细胞病
自身免疫溶血性贫血(温抗体型)
ABO血型不相容(新生儿)

**不常见及罕见**
溶血性输血反应
梭菌脓毒症
严重烧伤
蜘蛛、蜜蜂和蛇毒液
急性红细胞氧化剂损伤
重度低磷酸盐血症
巴尔通体病

成人遗传性球形红细胞病的较少临床并发症有痛风,下肢皮疹和溃疡,髓外造血肿瘤(胸部)等。脾切除后痛风和下肢并发症常能消失(见后文),但肿瘤在脾切除后常发生脂肪性改变,故常规胸片仍须坚持。还有几个遗传性球形红细胞病家族,有合并脊髓小脑变性和心肌病的报道,也许提示这些家族中有这些病变的共同遗传基础。

## 诊断

所有遗传性球形红细胞病患者共同有的检验特征是网织细胞计数增加和血片有球形红细胞出现(图170-2)。极轻型病变时,未必会有贫血和高胆红素血症,但很多遗传性球形红细胞病患者是有轻至中度贫血和间接胆红素水平增高的。球形红细胞征的鉴别诊断包括很多临床实体(表170-2),但以此为特征的其他临床情况中,最常见的自身免疫溶血性贫

血,由直接抗球蛋白(Coombs)试验即可与遗传性球形红细胞病作出鉴别。最常用于证实球形红细胞病的实验室检查是渗透脆性试验(osmotic fragility test),即测定红细胞在渗透强度不断减低的溶液中抵御肿胀的能力。由于球形红细胞时表面积与容积比减低,故在低渗环境中抗肿胀能力比正常盘形细胞(discocytes)低。因此红细胞群体中球形红细胞达到一定份额时,渗透脆性即比正常红细胞群体增加。但也有些轻型遗传性球形红细胞病时,血片上既无显著球形细胞征,渗透脆性试验也无明显改变。此时最可靠的检查是孵育渗透脆性试验,使红细胞在无葡萄糖情况下,经受24小时代谢应力作用。正常红细胞能抵御这种处理,不致发生明显膜损害,而遗传性球形红细胞在这种情况下脂双层将脱失脂类,故在低渗环境中保持完整性的能力减低。此外,由于遗传性球形红细胞易于脱水,故红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)增高亦不失为一辅助诊断线索,即使是MCHC不增高的遗传性球形红细胞病患者,脱水细胞亚群的存在,一般也能由MCHC值矩形图(histogram)发现。血影蛋白、锚蛋白、带3和蛋白4.2生化定量,从理论上说应是诊断遗传性球形红细胞病的最特异性检测项目,但目前这样的检查还只限于科研单位。

## 治疗和预后

由于红细胞在脾内破坏,是异常球形红细胞提早被清理出循环的主要机制,因此脾切除术治疗此症极为有效,几乎可使所有遗传性球形红细胞病患者的血细胞比容恢复正常,网织红细胞计数亦接近正常(1% ~3%)。最重型病例脾切除后虽还会有轻度贫血,但它是反映代偿性溶血状态,而不是脾切除前对输血的依赖性。所有遗传性球形红细胞病患者,对脾切除术的效益及其风险必须注意权衡。主要风险是细菌脓毒症(病原常为肺炎球菌,脑膜炎球菌,流感嗜血杆菌B等)和肠系膜或门静脉闭塞。年龄<3~5岁的儿童,脾切除术后发生脓毒症的风险极大,因此他们即使已有输血依赖性,亦应避免脾切除术。在一组226例成人遗传性球形红细胞病患者中,估计有生之年发生暴发性脾切除术后脓毒症风险的约2%。此外,脾切除术后,缺血性心脏病的发生也有小幅(但有统计学意义)增多的报道。

大多数血液学家为儿童严重遗传性球形红细胞病推荐的脾切除术条件是:血红蛋白浓度<8 g/dL,网织红细胞计数>10%;中度病变(血红蛋白8~11 g/dL,网织细胞计数8% ~11%)为贫血已影响患儿体力活动时。成人的中度遗传性球形红细胞病的脾切除术其他指征还有贫血程度影响对生命器官的供氧,已发生髓外造血细胞肿瘤,以及胆红素盐胆石形成(可能引起胆囊炎和胆道梗阻)。轻型遗传性球形红细胞病(血红蛋白>11 g/dL,网织细胞计数<8%)一般不做脾切除。

有几组欧洲学者主张以脾次全切除术(subtotal splenectomy)的姑息性手术治疗本病,此举能缓解与脾功能有关的血管外溶血,而正常脾的一些免疫和吞噬细胞作用则仍能保存。以此手术治疗的40例儿童,在随访1~14年中溶血大为减轻(但仍低于全脾切除术),并发症发生率亦低;但要把这种手术推荐给所有遗传性球形红细胞病患者,则还为时过早。

所有脾切除术的病人,都应接受多价肺炎球菌疫苗,最好是在术前数周接种,儿童还应包括脑膜炎球菌及流感杆菌B疫苗。脾切除术后最初数年,很多病人以口服青霉素的方式,预防肺炎球菌性脓毒症,但随着抗青霉素肺炎球菌的出现,今后一些年中,这种预防疗法可能被迫要做一些改变。所有遗传性球形红细胞病患者,每日都应补充叶酸1 mg,以防巨幼红细胞性危象的发生。

脾切除后,遗传性球形红细胞病患者的血液涂片将出现几种典型改变。像Howell-Jolly小体、棘红细胞、靶形细胞和铁粒细胞等标志的红细胞,正常情况下应由脾清除,现在则仍保留在循环中。球形细胞虽仍存在,但经脾调理形成的小球形细胞则已消失。脾切除后遗传性球形红细胞病的溶血程度未立即减轻或多年后失效,常为另有副脾(accessory spleen)所致。遗传性球形红细胞病患者中,约15% ~20%有此组织,可由血片中Howell-Jolly小体消失及溶血有关的实验室改变如网织红细胞计数增高而发现。放射性核素肝脾扫描,是追索副脾的实用影像技术。

# 遗传性椭圆形红细胞病

## 病因和发生率

遗传性椭圆形红细胞病(hereditary elliptocytosis)是遗传性溶血性贫血,主要是构成二维膜骨架网络的一种以上蛋白缺陷引起的。四种临床表型,似为不同分子缺陷所致。轻型遗传性椭圆形红细胞病和遗传性热异形红细胞病(pyropoikilocytosis)最常见原因是

α-/β-血影蛋白链及蛋白4.1缺陷,前者影响血影蛋白杂二聚体自身结合,后者影响血影蛋白-肌蛋白-蛋白4.1三元复合体的结合力度。球形细胞性遗传性椭圆形红细胞病(遗传性球形椭圆形红细胞病〈spherocytic hereditary elliptocytosis〉)是血影蛋白β链缺陷所致,因为它不但影响血影蛋白的自身结合,还会影响血影蛋白与锚蛋白的结合。其他突变亦在研究中。轻型遗传性椭圆形红细胞病和遗传性球形椭圆形红细胞病一般是常染色体显性性状,而遗传性热异形红细胞病为常染色体隐性方式遗传。轻型遗传性椭圆形红细胞病发生率,在北欧人中约为1:2500,而在非洲某些地区,可达1:250;任何群体中都有此症发生。但遗传性热异形红细胞病和遗传性球形椭圆形红细胞病则要少见得多。东南亚人中卵圆形红细胞病(SAO)是带3特异性缺失所致,突变型蛋白在脂双层平面上形成线样聚集物,为常染色体显性遗传,在印尼、马来西亚、美拉尼西亚和菲律宾的一些低地土著居民中,发生率达1:3,但在世界其他地区SAO均甚罕见。

## 发病机制

轻型遗传性椭圆形红细胞病时,靠近血影蛋白杂二聚体"头区"的分子缺陷(即靠近α-血影蛋白N端或β-血影蛋白C端的突变)使"水平"互动被削弱,而这种互动是使红细胞膜骨架具有变形性和强度的。蛋白4.1的杂合子缺乏或有碍血影蛋白杂二聚体"尾区"血影蛋白-肌动蛋白-蛋白4.1三元复合体形成的突变,也能产生类似的机械效应。这两种情况时,骨髓释出的红细胞是正常盘形细胞,但当它通过微循环时,膜骨架(连同红细胞本身)的可塑性变形,即成为永久性椭圆形态。由于在这些细胞中促使膜骨架与其上脂双层耦联的"垂直"互动仍完好,因此胞膜不会丧失,细胞在循环中的寿命也较为正常。遗传性热异形红细胞病(hereditary pyropoililocytosis)则与此不同,它是血影蛋白(一般是α-血影蛋白)或蛋白4.1的纯合子或复合杂合子缺陷引起的。除上述缺陷外,α-血影蛋白与血影蛋白$\alpha^{LELY}$多态性共同遗传,可致遗传性热异形红细胞病表型。血影蛋白$\alpha^{LELY}$时,由于α-血影蛋白mRNA剪接异常,致使蛋白链失去与β-血影蛋白配对的能力。由于正常红细胞生成时,α-血影蛋白合成即比β-血影蛋白多,血影蛋白$\alpha^{LELY}$多态性本身是寂静无闻的,但如与编码区域突变α-血影蛋白反式配对,这样的多态性将使胞膜大多数血影蛋白杂二聚体带有遗传性椭圆形红细胞病缺陷,引起严重得多的遗传性热异形红细胞病表型。

遗传性球形椭圆形红细胞病时,血影蛋白β链的分子缺陷似影响血影蛋白自身结合处的"水平"互动,同时也影响血影蛋白-锚蛋白结合处的"垂直"互动。这样的联合缺陷,使患者既有遗传性椭圆形红细胞病(由于"水平"互动缺陷),又有遗传性球形红细胞病的特征(由于"垂直"互动缺陷)。SAO红细胞中突变型带3蛋白线样聚集估计能使胞膜变得极为坚硬,因为它会阻止膜骨架网络的局部扩张和收缩,而这正是膜变形的基础。SAO红细胞抵御疟原虫入侵,可能就是由膜坚硬性得到的,东南亚某些地区这种变异的高发率,当可这样理解。有趣的是,与遗传性球形红细胞病和自身免疫溶血性贫血时不能变形的球形红细胞不同,坚硬的SAO红细胞不会提前从循环中清除。现在还不清楚SAO细胞是以何机制,能在循环中正常存活的。但是SAO突变肯定会对红细胞膜结构和功能产生某种有害影响,因为纯合子状态似乎是致死性的。

## 临床表现和诊断

绝大多数轻型遗传性椭圆形红细胞病者都是无临床意义的显性遗传性分子和细胞缺陷的携带者。这些人都无贫血,溶血甚微或无(网织细胞计数1%~3%),亦无脾大。诊断是根据血片上椭圆形红细胞征突出(常>40%)(图161-9)、渗透脆性正常及家族谱系阳性作出的。遗传到轻型α-血影蛋白缺陷(反式)及血影蛋白$\alpha^{LELY}$的人,可能有轻度慢性溶血,血片上可能见到一些破裂的红细胞。但轻型遗传性椭圆形红细胞病患者如因病毒感染或门脉高压等原因而发生脾大时,亦可出现明显溶血。轻型遗传性椭圆形红细胞病的新生儿常有一种名为婴儿型暂时性异形红细胞征(transient infantile poikilocytosis)的综合征,特征为生后6~12月出现中度溶血性贫血。新生儿和婴儿早期溶血增加,似为红细胞内2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)浓度增加所致,胎儿红细胞即有此物。这种正常代谢物水平增高,可使血影蛋白-肌动蛋白-蛋白4.1三元结合互动削弱,而使轻型遗传性椭圆形红细胞病突变所致血影蛋白自身结合的缺陷加剧。随着胎儿红细胞在循环中的消失,细胞内2,3-DPG浓度减低,临床情况也自动转为轻型遗传性椭圆形红细胞病。

遗传性热异形红细胞病是隐性遗传病,临床表现

为严重溶血性贫血(有时危及生命),血片上可见异形红细胞和红细胞碎片。红细胞平均容积明显增加(45~75 fL),由于血影蛋白缺乏和球形红细胞病常为联合分子缺陷所致,故渗透脆性常增加。病名是由于患者的红细胞是在45℃~46℃而不是正常49℃时破裂得来的;发生这种热敏感性异常,最常见原因是温度降低时突变型血影蛋白链变性。顾名思义,遗传性球形椭圆形红细胞病的临床和诊断特征,兼具遗传性球形红细胞病和轻型遗传性椭圆形红细胞病的特色。轻至中度溶血性贫血并有脾大和间歇性黄疸的病人,血片上有丰满匀称的椭圆形细胞(有时为球形细胞),渗透脆性增加。反之,SAO突变者临床表现正常,贫血及溶血甚微或无,血片可见丰满匀称的椭圆形细胞,中心明区常有一横杆分隔开。

### 治疗和预后

轻型遗传性椭圆形红细胞病和SAO都是无临床意义的变异,无需治疗,对寿命亦无影响(SAO对疟疾倒有保护之利)。球形细胞性遗传性椭圆形红细胞病应按遗传性球形红细胞病治疗,有关脾切除术的得失考虑,亦见前述。遗传性热异形红细胞病几皆需做脾切除术,可使溶血性贫血减轻但非根治。但是像中至重度遗传性球形红细胞病的治疗一样,重要的是如有可能,脾切除术宜推迟3~5年,主要是因为新生儿和婴儿时期的严重异形细胞贫血,还有可能是婴儿暂时性异形细胞病,而非真正的遗传性热异形红细胞病。

## 遗传性膜通透性缺陷

### 遗传性干红细胞病

遗传性干红细胞病(hereditary xerocytosis)罕见,为常染色体显性遗传病,特征为红细胞膜异常,阳离子通透性改变导致细胞内阳离子和水的净丧失而使细胞脱水。引起这种表型的分子缺陷现仍未详。脱水的红细胞在血片上形如靶形细胞及棘细胞,并因MCHC增高而使细胞变形相对为差,故可被脾隔离和清除。脱水红细胞的鉴别诊断须包括常见得多的镰状细胞综合征,遗传性球形红细胞病,血红蛋白C病等。遗传性干红细胞病患者脾切除术须予禁忌,否则术后发生血栓形成的风险很高。

### 遗传性口形红细胞病

遗传性口形红细胞病(hereditary stomatocytosis)是罕见的常染色体显性遗传病,似为$Na^+$通透性的遗传性缺陷,导致$Na^+$和水的净入而使细胞肿胀。这种表型也许是几种分子缺陷引起的,因为有此病的家族,有些溶血性贫血甚重,而有些受累家族的临床表现则甚轻和。血片上红细胞肿胀,胞膜似有一"口形"内陷,故称口形红细胞。鉴别诊断也须包括常见得多的醇中毒及肝病的获得性效应。重型遗传性口形红细胞病脾切除术收效常甚佳,但有些病人术后发生严重超凝性(hypercoagulability)和灾难性血栓形成。

## 正常红细胞代谢

### 糖酵解

正常成熟红细胞已丧失氧化磷酸化(oxidative phosphorylation)细胞器,代谢几乎是完全无氧的。能源主要来自葡萄糖,代谢主要通过糖酵解途径(glycolytic pathway)(亦称Embden-Meyerhof途径),其次是戊糖磷酸途径(pentose phosphate pathway)(亦称磷酸己糖支路〈hexose monophosphate shunt〉)(第170章)。糖酵解途径使红细胞中90%~95%葡萄糖代谢为乳酸,此过程每消耗1 mol葡萄糖约产生ATP 2 mol。这个ATP生成速度比起其他细胞由三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle)得到的ATP量虽相去甚远,但已足够正常红细胞每小时更新ATP总量的150%~200%。ATP是红细胞的必需能源,用于阳离子泵和通道,蛋白激酶,以及调节糖酵解、谷胱甘肽合成和核苷酸补救所需酶类,保持胞内环境的稳定。糖酵解途径中产生的两种重要代谢辅助因子是还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和2,3-DPG。NADH是高铁血红蛋白还原酶必需的辅因子,使血红素中的铁保持亚铁状态,这是血红蛋白连接分子氧所必需的。由Rapoport-Luebe-ring支路产生的2,3-DPG,则是调节血红蛋白对氧的亲和性,增加氧对组织的发送。

### 戊糖磷酸途径和谷胱甘肽代谢

戊糖磷酸通路处理正常红细胞中葡萄糖代谢的5%~10%,此过程每mol葡萄糖代谢产生2 mol还原型烟酰胺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)。后者是谷胱

甘肽(glutathione)还原酶的必需辅因子,保持谷胱甘肽的还原状态,这是毒性氧化产物如超氧化物阴离子($O_2^-\cdot$)、过氧化氢($H_2O_2$)和羟基(OH·)等解毒所必需的。正常红细胞由于胞内血红素的氧化,会不断遭遇这些产物。此外,有些药物可使红细胞产生的氧化剂明显增多,很多感染也能诱导吞噬细胞产生氧化剂。如无还原型谷胱甘肽,毒性氧化产物就会伤及红细胞脂类和蛋白,发生溶血。在氧化应激情况下,磷酸己糖通路活力 增加,利用现有葡萄糖 50% 以上。活力增加是由 NADP 激发的,抑制则由 NADPH,使细胞内抗氧化剂的供需达到高度协调。

谷胱甘肽是成熟红细胞由胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸合成的三肽,产量极高(稳态浓度 2 mmol/L)。合成途径需要两种酶催化,还有两种酶把谷胱甘肽代谢与 NADPH 氧化联系起来(图 170-3)。

## 红细胞代谢病

### 戊糖磷酸通路和谷胱甘肽代谢缺陷

#### 葡萄糖－6－磷酸脱氢酶缺乏

葡萄糖－6－磷酸脱氢酶(G－6－PD)是与遗传性溶血性贫血有关的最常见酶缺陷,累及世界各地各

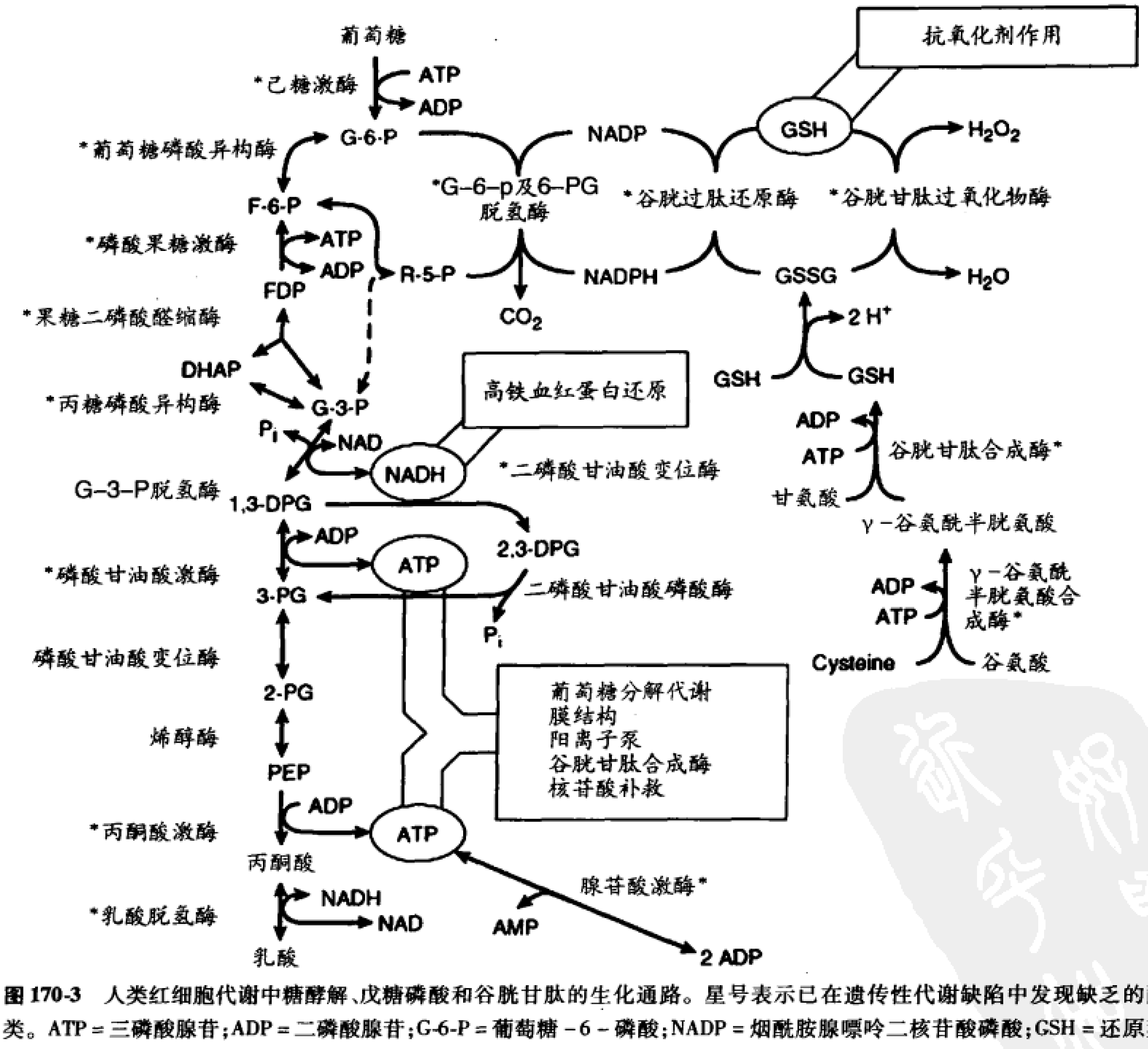



**图 170-3**　人类红细胞代谢中糖酵解、戊糖磷酸和谷胱甘肽的生化通路。星号表示已在遗传性代谢缺陷中发现缺乏的酶类。ATP＝三磷酸腺苷;ADP＝二磷酸腺苷;G-6-P＝葡萄糖－6－磷酸;NADP＝烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸;GSH＝还原型谷胱甘肽;6-PG＝6－磷酸葡萄糖酸;F-6-P＝果糖－6－磷酸;FDP＝果糖－1,6－二磷酸;R-5-P＝核糖－5－磷酸;NADPH＝还原型 NADP;GSSG＝氧化型谷胱甘肽;DHAP＝二羟丙酮磷酸;G－3－P＝甘油醛-3－磷酸;1,3-DPG＝1,3－二磷酸甘油酸;3-PG＝3－磷酸甘油酸;PEP＝磷酸烯醇丙酮酸;AMP＝腺苷酸;NAD＝烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;NADH＝还原型 NAD。(由 Valentine WN. Hemolytic anemia and inborn errors of metabolism. Blood,1979,54－549.)

种族亿万患者。现已报道140种以上G-6-PD分子变种。最常见的正常变种是G6PD$^{B}$（Gd$^{B}$）和Gd$^{5+}$，前者见于99%白人和约70%黑人，后者约见于20%黑人。最常见的正常酶变种是Gd$^{A-}$和Gd$^{Med}$，前者约见于10%美国黑人和很多非洲黑人，后者见于地中海沿岸白人（阿拉伯人，希腊人，意大利人，西班牙和葡萄牙籍犹太人等），印度人，东南亚人等。Gd$^{A-}$和Gd$^{Med}$都是酶的突变型，与相关的正常变种有一个氨基酸不同。非洲黑人、地中海沿岸人、印度人和东南亚人中G-6-PH缺乏高发，据信与G6PD杂合子对恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）的相对保护性有关。Gd$^{B}$和Gd$^{Med}$酶的电泳活动虽然相同，Gd$^{A+}$和Gd$^{A-}$同工型也是如此，但各异常变种的总体酶活力仍比相应正常变种明显减低（见下文）。

由于G-6-PD基因在X染色体上，因此G-6-PD缺乏的遗传方式是性连锁的。男子要么正常要么是异常G-6-PD变种，女子的G-6-PD缺乏则有纯合子和杂合子之分。女子的纯合子G-6-PD缺乏虽较少见，但在表型上与男子的半合子缺乏（hemizygous deficiency）是相同的。即使是女性杂合子，她的单个红细胞也是要么正常，要么异常，不存在中间状态，因为每个体细胞中只有一个X染色体有此活性（按Lyon假说）。女性杂合子G-6-PD缺乏的总体影响可能是轻度、中度或重度，决定于表达异常G-6-PD酶的红细胞所占份额。

## 发生机制

G-6-PD缺乏的主要代谢结果是变种酶功能减低，不能产生足够NADPH以满足部分红细胞群在氧化应激情况下对还原型谷胱甘肽的需要。细胞谷胱甘肽匮乏，毒性氧化产物就能伤害红细胞中大分子物，包括血红蛋白，带3，血影蛋白，膜脂及其他分子等。血红蛋白中血红素铁被氧化，生成高铁血红蛋白（methemoglobin），不能与分子氧连接。珠蛋白链氧化变性产生的胞内血红蛋白沉淀物，称为Heinz小体，位于红细胞膜的内表面，可能是变性血红蛋白与带3胞质域特异性结合互动产生的。Heinz小体使膜遭受的氧化损害更甚，表现为带3蛋白簇集形成的大聚集物，以及胞膜阳离子通透性的增加，前者能被低亲和性自体抗体识别，成为单核吞噬细胞系统的清除目标，后者则会使细胞水分和变形性能发生改变。氧化应激的G-6-PD缺乏性红细胞变形性能减低，可能是血影蛋白氧化交联引起的，而膜脂过氧化则是急性溶血期间管内溶血的主要诱发因素。

正常和异常G-6-PD变种的稳定性和各种酶的催化活力都不相同。正常Gd$^{B}$和Gd$^{A+}$酶，于正常红细胞在体内存活期间，徐缓降解，约60日时，胞内G-6-PD活力已减至原有的一半。不过酶活力这种随着时间推移而发生的徐缓下降，不会造成临床后果，因为循环中即使是最老的正常红细胞，仍有足够G-6-PD活力保持细胞内还原型谷胱甘肽水平，抵御几乎所有的氧化应激（图170-4）。Gd$^{A-}$变种的催化活力只比正常酶稍有减低，Gd$^{A-}$红细胞的主要缺陷是Gd$^{A-}$的降解比正常酶快，只需13日它的G-6-PD活力就比原有活力减半。因此年轻的Gd$^{A-}$红细胞能抵御氧化应激，而老衰的Gd$^{A-}$红细胞则不能。正是这种异质性（heterogeneity），使得相当数量的Gd$^{A-}$红细胞即使在严重氧化应激情况下也能幸存，而急性溶血性发作也是自限性的，一般不会危及生命。与此相反，Gd$^{Med}$的催化活力和稳定性都比正常酶及Gd$^{A-}$差得多，因此几乎所有Gd$^{Med}$红细胞都对氧化剂诱导的溶血易感，引起可能危及生命的急性溶血反应。慢性发生的溶血，即使是体内的Gd$^{Med}$红细胞亦未见到，提示在无氧化应激（如药物及感染）的情况下，内源性氧化剂活力一定是很低的。

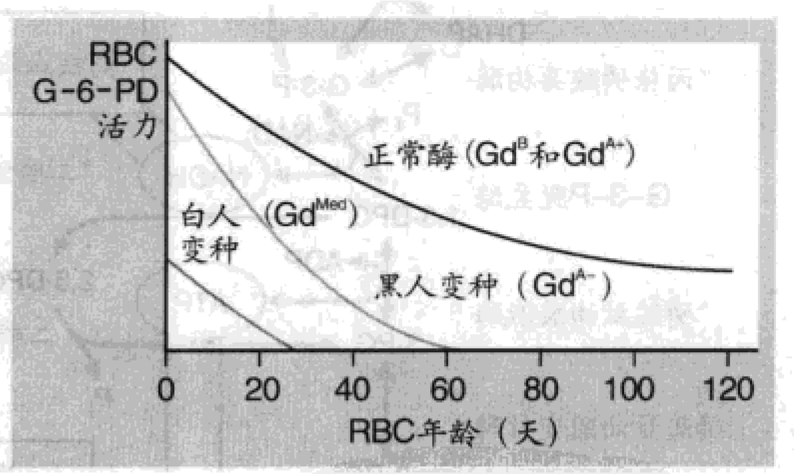



**图170-4** 红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6-PD）活力是红细胞“年龄”的函数。图中是正常Gd$^{B}$和Gd$^{A+}$酶曲线及不稳定的Gd$^{A-}$和Gd$^{Med}$变种曲线。注意正常酶活力虽然随着红细胞的衰老而下降，但即使是最老的红细胞，也有足够水平的酶活力，防护氧化性损害和溶血。与此相反，拥有足够酶活力防止这类损害的Gd$^{Med}$红细胞数量极少，而在年轻的Gd$^{A-}$红细胞中则有很大一部分能得到这样的防护。因此在氧化应激时，几乎所有Gd$^{Med}$都易发生溶血，而Gd$^{A-}$细胞有此厄运的只限最衰老的细胞。如骨髓功能正常，Gd$^{A-}$红细胞可由网织细胞计数增高而得补偿，红细胞库又由年轻细胞充实。因此溶血发作后立即做G-6-PD筛查，Gd$^{A-}$男子可能出现假阴性结果。（仿Lux SE. Hemolytic anemias. Metabolic defects. In Beck WS〈ed〉. Hematology. 4th ed. Cambridge: MA, MIT Press, 1985, p 223.）

$Gd^{A-}$个体以氧化剂药物治疗时,用药后立即发生急性溶血,出现进行性贫血、血红蛋白尿和网织细胞增多(图170-5);年龄较老、G-6-PD活力较低的红细胞此时发生溶血。不过即使继续应用该药,溶血也会自行减轻,红细胞寿命延长,血细胞比容亦随之增加;在此期间,骨髓代偿急性溶血损失,增加年轻$Gd^{A-}$红细胞的产生,这些细胞有足够G-6-PD活力,但这种"抵抗力"实际上是来自骨髓造血的增多,使正在发生的溶血得到补偿。只要停用该药数月,使骨髓红细胞生成速度降至原先水平,患者对该药作用的脆弱性还会暴露,此时较老红细胞又能幸存,红细胞群体又对药物诱导的溶血敏感。

## 临床表现

除少数例外(见后文),G-6-PD缺乏的临床表现都只限于氧化应激情况时。无此应激,$Gd^{A-}$和$Gd^{Med}$变种个体的血片是正常的,亦无溶血发生。但在氧化应激情况下,G-6-PD缺乏者即可出现程度不同的溶血,从慢性轻度溶血,血红蛋白浓度轻度(3~4 g/dL)减低,网织细胞计数稍见增高,到急性血管内溶血,而有贫血、血红蛋白血症、血红蛋白尿、高胆红素血症和

**表170-3**

**葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)异常的常见类型**

| 特征 | $Gd^{A-}$ | $Gd^{Med}$ |
|---|---|---|
| 频率 | 非洲人中常见 | 地中海沿岸人中常见 |
| 慢性溶血 | 无 | 无 |
| 急性溶血程度 | 中度 | 重度 |
| G6PD活力失常 | 衰老红细胞 | 所有红细胞 |
| 溶血原因 | | |
| 药物 | 不常见 | 常见 |
| 感染 | 常见 | 常见 |
| 输血需要 | 少 | 有时 |

黄疸等症候。严重溶血期间能引起贫血症状如胸痛,呼吸困难,心惊,头晕,头痛等,还可发生急性腹痛和背痛,以及由血红蛋白引起的急性肾小管坏死和肾衰竭。血片上能见到的改变如Heinz小体(须做体外活体染色),蚀缺细胞(bite cells)(胞膜有局限性小缺陷的细胞,可能是脾在该处清除Heinz小体留下的),发疱细胞(blister cells)(胞膜附近有无血红蛋白区的细胞)等(表170-3)。

G-6-PD缺乏时的溶血,最常见的原因是急性感染,此时粒细胞和单核吞噬细胞大量释出氧化剂分子。药物氧化剂是氧化应激的另一主要病因,引起急

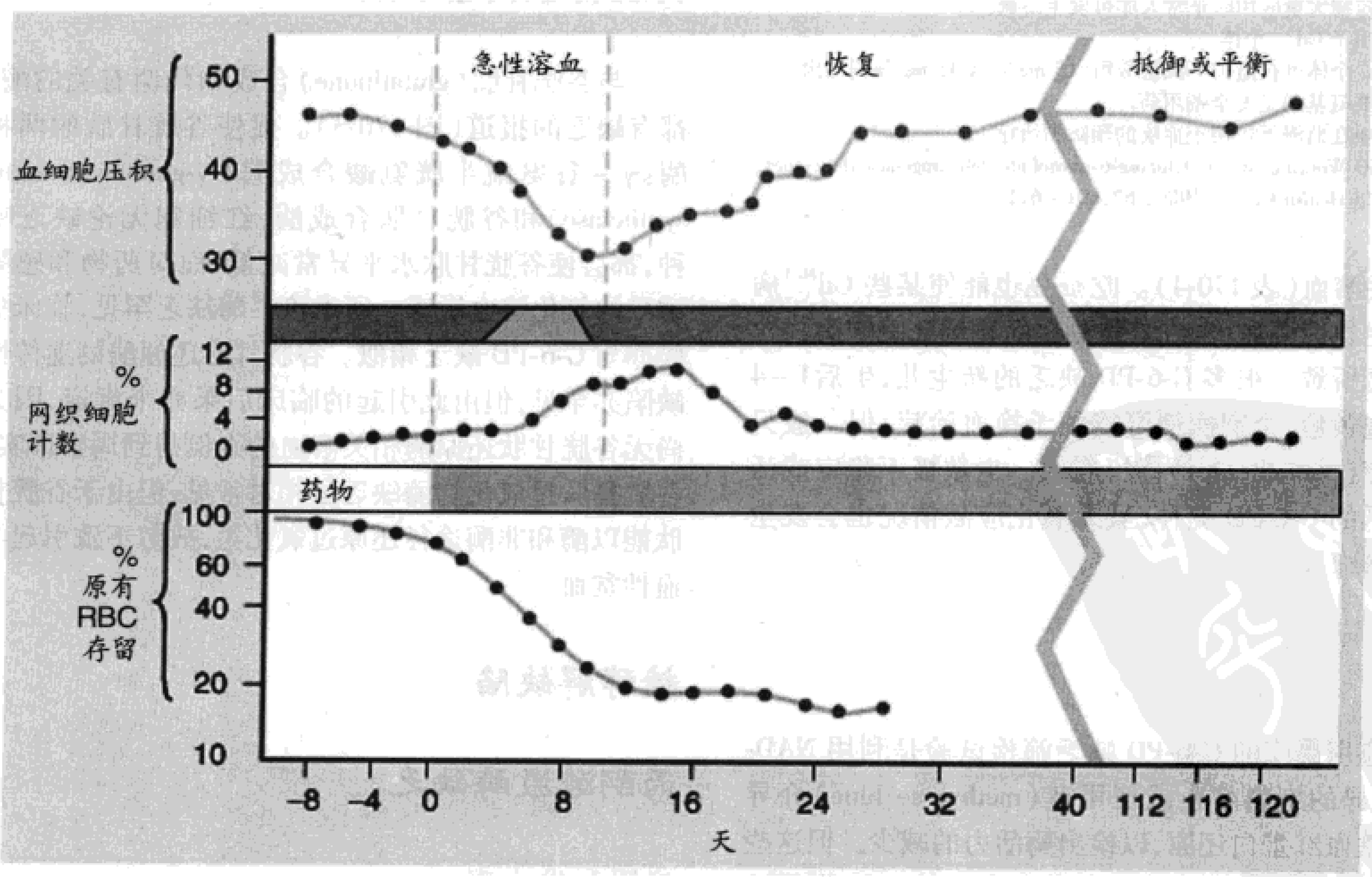



**图170-5** 伯氨喹诱发的$Gd^{A-}$葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏者的溶血时间过程。0~120日用药,注意用药后很快发生溶血性贫血、血红蛋白尿和网织细胞计数增高,但此后不久红细胞寿命即趋稳定,红细胞库已由年轻红细胞得到恢复,它们有足够G-6-PD活力,防止氧化损伤和溶血。(仿Alving AS. Bull World Health Organ, 1960;22:621.)

**表 170-4**

**葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏时可致溶血的常用药***

| 磺胺药及砜剂 | 抗疟药 |
|---|---|
| 磺胺异噁唑 | 伯氨喹[§] |
| TMP-SMZ | 帕马喹** |
| 水杨酸偶氮磺胺吡啶 | **抗蠕虫药** |
| 氨基磺胺 | β-萘酚 |
| 磺胺吡啶 | 睇波芬 |
| 磺胺二甲嘧啶 | 尼立达唑 |
| 磺胺醋酰 | |
| 氨苯砜[†] | **镇痛药**[#] |
| 阿地砜[†] | 乙酰水杨酸(阿司匹林)(中量可用) |
| 葡胺苯砜 | 非那西丁 |
| **其他抗菌药** | **其他** |
| 硝基呋喃类: | 丙磺舒 |
| 呋喃妥因 | 维生素K同类物(婴儿可用维生素$K_1$ 1 mg) |
| 呋喃西林 | 二巯丙醇(BAL) |
| 呋喃唑酮 | 米帕林(盐酸阿的平) |
| 氯霉素 | 亚甲蓝 |
| 对氨基水杨酸 | 甲苯胺蓝 |
| 萘啶酸[‡] | 萘(卫生球)[†] |

*各型G-6-PD缺乏皆不可用的药物用宋体。地中海、中东和东南亚人不可用药宋体及仿宋体皆有。

[†]这些药物大量应用时正常人亦可发生溶血。

[‡]只有用于$Gd^{A-}$个体。

[§] $Gd^{A-}$个体可在监护下减量应用(15 mg/d或45 mg每周2次)。

[#]对乙酰氨基酚是安全备用药。

**氯喹在监测下可用于症疾的预防和治疗。

仿WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull World Health Organ, 1989, 67:601-611.

或慢性溶血(表170-4)。吃蚕豆也能使某些$Gd^{Med}$病人发生急性溶血,也许是蚕豆中氧化剂嘧啶同类物含量甚高所致。很多G-6-PD缺乏的新生儿,生后1~4日出现黄疸,个别病例可能须予换血治疗,但一般只需光疗(phototherapy)即可收效。少数极不稳定或活性极低的G-6-PD变种,虽无氧化应激情况也会发生慢性溶血。

### 诊断

应用最广的G-6-PD缺乏筛检试验是利用NADPH诱导的染料变色或亚甲蓝(methylene blue)介导的高铁血红蛋白还原,以检出酶活力的减少。但这些试验的敏感性都不高,因为样本中酶缺乏细胞须达30%~40%,才会出现异常,一次急性氧化应激后,大多数(如果不是所有)酶缺乏细胞都会溶解,特别是$Gd^{A-}$个体。比这更敏感的筛查试验是特异性酶检查,即直接测定NADPH的生成。但即使是这种方法,也须酶缺乏细胞达到20%~30%,才能出现异常结果。但注意比较样本中G-6-PD与其他年龄依托性酶活力,是可能在急性溶血发作后立即作出诊断的。检查G-6-PD缺乏的最敏感试验是G-6-PD四唑细胞化学试验,酶缺乏细胞只需1%~5%,试验即可异常,因此不仅能在溶血发生后作出诊断,还能检出女性杂合子的酶缺乏。

### 治疗和预后

除极少例外,G-6-PD缺乏者在不遭遇外源性氧化应激时,血液学情况正常,故对酶缺乏本身,无需治疗。轻至中度急性溶血时,停用致病药物或治疗共发感染,即能控制。但$Gd^{Med}$及其他不稳定性G-6-PD变种病人如发生严重溶血,可能须输入红细胞以缓和急性贫血症候,还要采取适当措施,防护可能由血红蛋白尿引起的肾并发症。

## 谷胱甘肽代谢缺陷

与谷胱甘肽(glutathione)合成和代谢有关的酶,都有缺乏的报道(图170-3)。促使谷胱甘肽的两种酶:γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ-glutamylcysteine synthetase)和谷胱甘肽合成酶,红细胞无论缺乏哪种,都会使谷胱甘肽水平异常减低,而对药物和感染诱导的氧化溶血敏感。所幸该二酶缺乏罕见,临床症候亦与G-6-PD缺乏相似。谷胱甘肽还原酶的遗传性缺陷亦罕见,但由此引起的临床后果亦未肯定,因为尚无谷胱甘肽还原酶相关溶血的案例得到周密证实。谷胱甘肽过氧化物酶缺乏虽相对常见,但由于谷胱甘肽能以酶和非酶途径还原过氧化氢,故似不致引起溶血性贫血。

## 糖酵解缺陷

### 丙酮酸激酶缺乏

### 病因和发生率

丙酮酸激酶(pyruvate kinase)缺乏是糖酵解途径

中最常见的遗传性缺陷,世界各地患者成千上万。本病为常染色体隐性遗传,纯合子临床有明显溶血性贫血,杂合子携带者表型正常。

### 发生机制

丙酮酸激酶缺乏时的溶血,估计是细胞内 ATP 缺乏所致,由此可能导致与细胞内环境稳定有关的很多生化通路的异常(图 170-3)。这些固有的生化异常,在脾索的应激环境中更被加剧。根据残留酶活力的多少,溶血程度亦有轻重之分:轻型病例溶血已被代偿而无贫血;重型病例须赖输入红细胞支持。糖酵解途径远端阻滞致使 2,3-DPG 增长 2~3 倍,可使丙酮酸激酶缺乏对 ATP 生成的不利影响减轻。

### 临床表现

与 G-6-PD 缺乏不同,丙酮酸激酶缺乏引起的慢性溶血性贫血,不受药物及其他氧化剂生成状态的影响。脾常肿大,也许是由于缺乏 ATP 的红细胞不能迅速通过脾孔眼。丙酮酸激酶缺乏时的溶血性贫血,临床后果常比有同等程度贫血的其他病变时轻,也许是由于缺乏此酶的红细胞 2,3-DPG 增高,因此在同等血红蛋白水平时,向组织供氧的能力更强。

### 诊断

诊断丙酮酸激酶缺乏的最方便方法是以分光光度法(spectrophotometry)测定受累红细胞中酶活力,以及测定酶底物和产物浓度。以测定红细胞 ATP 含量的方法来确定丙酮酸酶活力则不可靠,也许是由于受累最重、ATP 含量最低的细胞,很快即由循环中清除,而留在循环中稚嫩的网织红细胞中,ATP 含量甚高。同样,在脾的正常运作下,丙酮酸激酶缺乏者的红细胞形态学特征也常是正常的。

### 治疗和预后

中至重度丙酮酸激酶缺乏,脾切除术可使溶血减轻,但改善程度未必像遗传性球形红细胞病显著。手术后虽然贫血得到改善,网织红细胞计数却常反常增加(有时可达 50% ~70%)。发生这种瞩目改变,估计是由于缺乏丙酮酸激酶的网织红细胞存活时间延长,须赖线粒体氧化磷酸化以生产 ATP,因此对脾"调理"加速(图 170-2)及脾索缺氧环境中的管外溶血易感。

## 糖酵解的其他缺陷

糖酵解途径中其他酶异常虽也有记载(图 170-3),但大多都极罕见,加在一起,也只相当于丙酮酸激酶缺乏人数的 5% ~10%。但像丙酮酸激酶缺乏一样,这些缺陷大多也是常染色体隐性遗传的,只有磷酸甘油酸激酶(phosphoglycerate kinase)例外,因为此酶的编码基因在 X 染色体。这些酶缺陷的发病机制、临床表现、诊断和治疗等,一般都与上述丙酮酸激酶缺乏相似。

## 红细胞核苷酸代谢缺陷

红细胞核苷酸代谢的两种罕见缺陷,也能引起慢性溶血性贫血。嘧啶-5′-核苷酸酶(pyrimidine-5′-nucleotidase)缺乏为常染色体隐性遗传。缺乏此酶时,红细胞前体细胞不能使嘧啶核苷酸降解为胞苷(cytidine)和尿苷(uridine),而使部分降解的 RNA 在细胞内聚集,表现为成熟红细胞的碱性颗粒(basophilic stippling)。(铅中毒时的碱性颗粒发生机制可能也是这样,因为铅也抑制该酶。)患者虽常有脾大,但脾切除却无何效益,可知溶血机制似与本章讨论的其他遗传性贫血根本不同。腺苷脱氨酶(adenosine deaminase)产生过多,也能引起慢性溶血性贫血,显然是由于胞内腺嘌呤库匮乏已到影响 ATP 合成的程度。但造成这些看来正常的蛋白表达过度的分子机制仍待澄清。

### 推荐阅读

Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F, et al. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. Blood, 2001, 97:399-403.
本文作者对脾次全切除治疗遗传性球形红细胞病所作长期疗效评估认为,它能使患者溶血减

轻,而脾的吞噬和免疫功能仍能保存。

Walensky LD, Narla M, Lux SE. Disorders of the red blood cell membrane. In Handin RI, Lux SE, Stossel TP(eds): Blood: Principles and Practice of Hematology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 1700 – 1858.

专著:《血液病学原理》中有关红细胞膜病的论述,包括膜结构,功能及异常改变,对遗传性球形红细胞病和遗传性椭圆形红细胞病,论述尤多。另从电子期刊 Cells Molecules and Diseases 中,还能读到定期调整的最新资料。

(王贤才 译;王小磊,范懿 校)

# 第171章
# 镰状细胞贫血及其相关血红蛋白病

Stephen H. Embury

## 定义

镰状细胞病(sickle cell disease)是遗传性多系统病,红细胞(RBC)因含有突变型镰状细胞血红蛋白(Hb S)而性质失常。临床主要表现为慢性溶血性贫血,复发性疼痛发作,以及急性和慢性脏器功能失常。镰状细胞病的特征是β链基因第6密码子 A→T 核苷酸取代;Hb S 四聚体表面β珠蛋白 Val(缬)→Glu(谷)取代;Hb S 脱氧时溶解性和多聚化失常;含多聚体的红细胞变形障碍和镰变;RBC 变形性差所致微血管闭塞,以及很多与多聚化无关的机制(图171-1)。

由镰状细胞基因($\beta^S$ 基因)不同遗传方式引起的各种镰状细胞综合征,可分为镰状细胞病和镰状细胞性状两种情况。前者有慢性贫血和复发性疼痛,后者大致无症状。常见类别的镰状细胞病以 $\beta^S$ 基因纯合子遗传,称为镰状细胞贫血(Hb SS);或为另一突变型β-珠蛋白基因的 $\beta^S$ 复合杂合子:镰状细胞-$\beta^0$ 地中海贫血(Hb S-$\beta^0$ thal),镰状细胞-Hb C 病(Hb SC 病),以及镰状细胞-$\beta^+$ 地中海贫血(Hb S-$\beta^+$ thal)。镰状细胞性状是以 $\beta^S$ 基因单纯杂合子遗传的(Hb AS)。

## 流行病学

恶性疟高发区镰状细胞基因保持稳定频率,是基因排除(纯合子早死)和基因选择(杂合子对死于疟疾的保护作用)的平衡产物(第392章)。这种"杂合优势"为寄生虫入侵带来寄生虫-红细胞的共生关系(symbiotic relationship)。镰状细胞贫血在世界各地的分布,也是"疟疾腹地"的反映。美国病人90%以上都是非洲裔居民。

11号染色体靠近β-珠蛋白基因处,是一系列限制(性)片(段)长(度)多态性(restriction fragment length polymorphism),它们的组合情况即反映具有种族地域特异性的β-珠蛋白单元型(haplotypes)。$\beta^S$ 基因与5种不同单元型的联系,证明镰状细胞突变在塞内加尔、贝宁、班图、喀麦隆和阿拉伯-印度人中的多发性。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)是非洲人中的另一多态性,它对镰状细胞基因的影响仍有争议,但镰状细胞病并有 G-6-PD 缺乏的男子中,突变型 G-6-PD 基因频率似无增高,溶血未见加剧,疼痛发生亦未增多。

美国黑人新生儿,镰状细胞性状发生率是8%~10%,估计约有50 000~60 000镰状细胞病人生活在美国,每年有发生镰状细胞病风险的孕妇约4000~5000例。西非的镰状细胞性状发生率为25%~30%,每年非洲出生的镰状细胞病婴儿约120 000人。

## 病因

脱氧诱导的 Hb S 多聚化、RBC 镰变和血黏度增高,虽是镰状细胞病的必需条件,但此病的充分表达,还需其他病理生理机制的参与。

### Hb S 多聚体

氧化 Hb S 和正常 Hb A 的可溶性虽相等,但脱氧HbS的可溶性则大为减低,原因是β-珠蛋白上

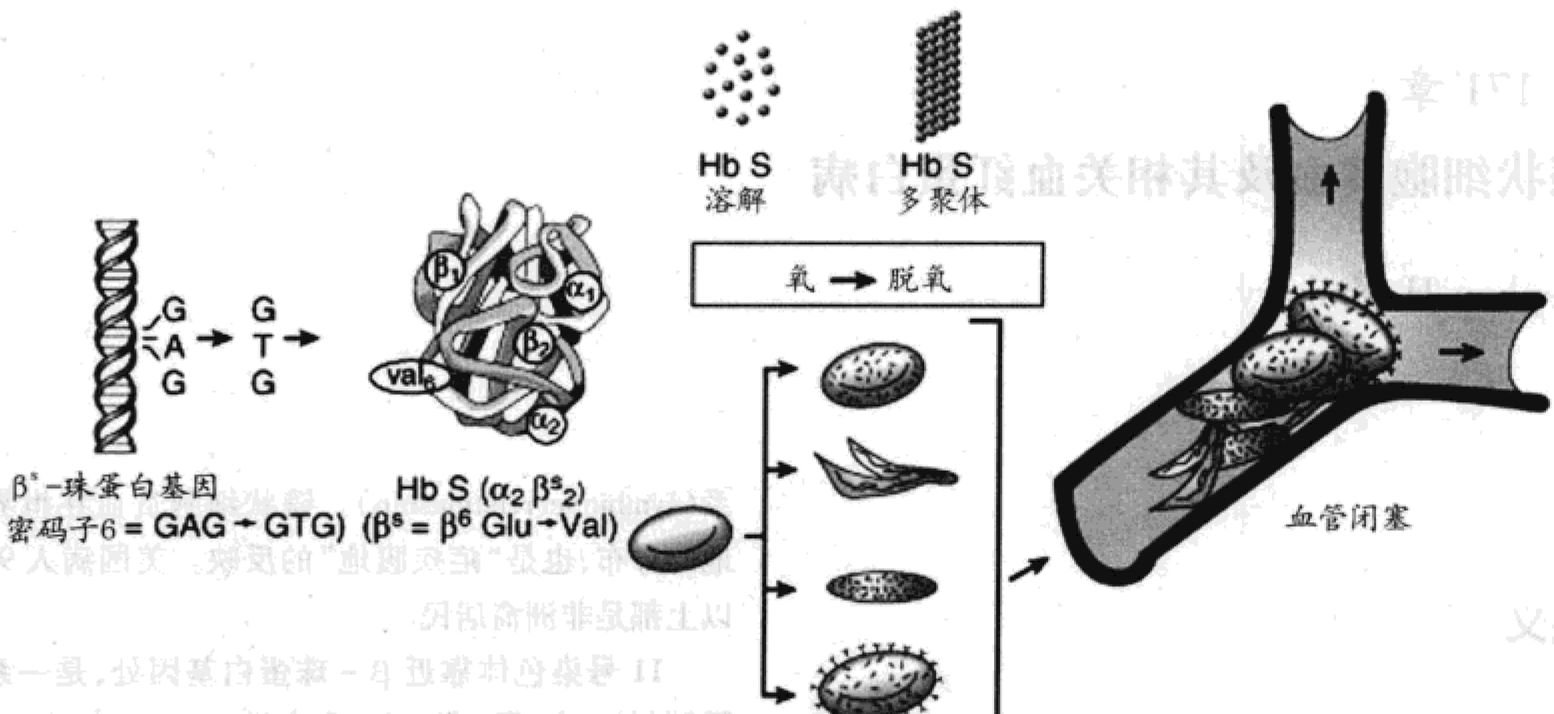



**图171-1** 镰状细胞病的病理生理特征示意图。图左双链 DNA 分子表示 β-珠蛋白基因，已因第 6 密码子的 GAG→GTG 取代而形成镰状细胞基因。该基因产物 $\beta^S$-珠蛋白变种，缬氨酸取代谷氨酸为第 6 氨基酸。突变型血红蛋白四聚体 $\alpha_2\beta^S_2$ 是 Hb S，失氧时丧失溶解性和多聚化。此时多数镰状细胞都有多聚体聚集，变形性差，少数细胞的表面，细胞黏附分子随之增多。通过与多聚化无关的过程，也能产生脱水和高黏附性细胞。图右绘示的血管闭塞，是黏附细胞在血管内皮贴附引发的，由它形成的核心，引来坚硬细胞，促使多聚化的进行。

第 6 位氨基酸是缬氨酸而非谷氨酸，致使 Hb S 分子的表面疏水性增加。脱氧 Hb S 的分子间结合产生的纤丝聚合成束，可由电子显微镜窥悉。两个 $\beta^S$ 缬氨酸中有一个在相邻 Hb S 四聚体的疏水口袋里与 $\beta^{85}$ 苯丙氨酸和 $\beta^{88}$ 亮氨酸形成侧位接触。另一缬氨酸未卷入分子间结合，其他分子间链是在其他氨基酸残基间形成中轴和侧面接触。

## 多聚化

脱氧 Hb S 的可溶度是 17 g/dL，远低于镰状 RBC 内血红蛋白的一般浓度 34 g/dL。脱氧很快出现超饱和、聚集和多聚化，从核聚集发展到多聚体形成的时间迟延，与脱氧 Hb S 浓度的 30 次方为反比关系。产生的多聚体纤维，成为继续形成多聚体的额外核心。由于多聚化的时间迟延常超过毛细血管通过时间，因此在进入大静脉前，一般不会聚集到相当数量的多聚体，不会在大静脉中造成静脉闭塞；而在小血管里，局部血流紊乱，通过时间异常延长，就会发生细胞镰变和血管闭塞。

## 多聚化的遗传影响

从 γ-珠蛋白转为产生 β-珠蛋白是从胎儿开始的，使得胎儿血红蛋白（Hb F）被成人 Hb S 所取代。Hb F 对 Hb S 多聚化和细胞镰变的迟延作用，掩盖了镰状细胞病的表达，直到生后约 6 月，此时 Hb S 水平已增至约 75%。高水平 Hb F 持续存在的有关症候，如遗传性胎儿血红蛋白持存（HPFH）和 Hb S-β 地中海贫血，也会使镰状细胞病的过程减轻。Hb S-$\beta^0$ 地中海贫血和 Hb S-$\beta^+$ 地中海贫血的 Hb $A_2$ 水平增高以及 Hb S-$\beta^+$ 地中海贫血时 5% ~30% 的 Hb A 水平，也会影响到多聚化。在这方面，Hb F 对多聚化的抑制作用，是 Hb F 的 100 ~ 10 000 倍以上。镰状细胞-β 地中海贫血时可使多聚化推迟的另一影响是红细胞内 Hb S 浓度减低，表现为红细胞平均血红蛋白浓度（MCHC）的减低。

α-地中海贫血（第 168 章）也使 MCHC 减低，并在某些方面影响镰状细胞病。美国黑人中，约 30% 是α-地中海贫血综合征（基因型-α/αα）的寂静携带者，2% 是α-地中海贫血性状（基因型-α/-α）。7 岁

以后,与这两种基因型相关的红细胞内 Hb S 浓度减低即可对本病的血液学、病理生理和临床症候产生影响,特别是贫血程度。成人α-珠蛋白基因型相关的平均血红蛋白水平分别是7.9 g/dL(αα/αα),8.7 g/dL(-α/αα),9.0 g/dL(-α/-α)。

## 细胞镰变

镰状细胞脱氧导致脱氧 Hb S 多聚体形成,细胞形态学特征改变,血液黏滞度增加。脱氧期间,多聚体立即增多,先于细胞形态学性质的改变。恢复氧合期间,多聚体丧失发生在细胞恢复正常前。缓慢脱氧期间,由单个核的均相成核作用(homologenous nucleation)产生典型新月形细胞,多聚体排列高度有序,只有单一结构域;而在较快脱氧时的冬青树叶样细胞,结构域数量多而排列较差,是少数核通过多相成核作用(heterogeneous nucleation)产生的;脱氧极快时,粒细胞多个排列很差的结构域来自很多核的多相成核作用。多聚化开始时的剪应力产生更多成核部位,多聚化开始后加予的剪应力则使多聚体断裂,黏性减低。

## 不可逆性镰状细胞

恢复氧合后镰变仍不消失的**不可逆性镰变细胞**(irreversibly sickled cells)是变形性最小的镰状细胞,在循环中存活时间也最短。它们的流变学障碍(rheologic impairment)对细胞高度脱水时的红细胞内 Hb S 浓度、胞质黏度和多聚化影响,比对坚硬变形的骨蛋白要大。

末梢血片上所见镰变形式(图161-8,彩页8图171-3),是不可逆性镰变。数量不因发生并发症(如急性疼痛发作)而增多,每位病人的含量一般都是稳定的,主要与贫血程度相关。定量测定对分析病人是否发生疼痛危象一般亦无何意义。镰状细胞病的所有基因型都有这些细胞存在,但镰状细胞性状时例外。

## 阳离子稳态和细胞脱水

镰状细胞在循环中的短暂存活过程中脱水,有些细胞的 MCHC > 50 g/dL,可使多聚化大为提高。细胞脱水的主要机制,涉及钙依赖性失钾和氯化钾协同转运对钙敏感性网织细胞群的相互依存作用。钾流出使细胞内 pH 降低,从而激活容积调节性 K-Cl 协同转运作用,而使细胞的钾与水分损失甚多。

镰状细胞性状病人的血尿和浓缩功能减低证明:即使 Hb AS 细胞,在极度高渗性的肾髓质,也会因渗透脱水发生镰变而使血管闭塞。Hb SC 病的临床表现证明:即使是杂合子的 Hb S 含量,只要细胞里的 Hb S 浓缩到足够程度,也能发病。Hb C 诱导的氯化钾协同转运所致细胞脱水,可使红细胞内 Hb S 浓度增高,由此引起的多聚化,足以发生贫血和疼痛。α-地中海贫血和镰状细胞贫血间的复杂相互作用,证明与多聚化无关的病理生理机制的重要性。有α-地中海贫血并存时贫血较轻,与细胞水合情况较好,MCHC 较低,密集而不可逆性镰状细胞较少,以及α-地中海贫血性镰状细胞的变形性能较大等有关,而这与对多聚化的迟延作用是符合的。再者,共存性α-地中海贫血还使血管收缩更为剧烈,故疼痛和骨坏死发生更多,20岁后死亡率亦见增高。α-地中海贫血的这些矛盾影响,说明不只是单独多聚化的影响,还有其他病理生理机制参与。

**表 171-1**

**伴有镰状细胞贫血、镰状细胞-β地中海贫血综合征和镰状细胞-遗传性胎儿血红蛋白持存(HPFH)的典型血液学参数**

| 基因型 | Hb | Hb A% | Hb F% | Hb $A_2$% | MCV | 网织红细胞% |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hb SS | 7.8 | 0 | 4.6 | 2.9 | 85.9 | 10.18 |
| Hb S-$\beta^0$thal | 8.9 | 0 | 5.9 | 5.0 | 69.3 | 7.2 |
| Hb S-$\beta^+$thal | 8.4~11.6 | 3~25 | 5.1~6.8 | 4.7~4.9 | 64~73 | 1.3~9.7 |
| Hb S-HPFH | 14.6 | 0 | 25.8 | 1.95 | 81.7 | 2.4 |

MCV=红细胞平均体积;Hb SS=$\beta^5$ 基因:镰状细胞贫血纯合子;Hb S-$\beta^0$thal=$\beta^8$ 基因与$\beta^0$-地中海贫血基因复合杂合子;Hb S-$\beta^+$thal=$\beta^5$ 地中海贫血基因与$\beta^+$-地中海贫血基因复合杂合子;Hb S-HPFH=$\beta^5$ 基因与遗传性胎儿血红蛋白持存基因的复合杂合子。

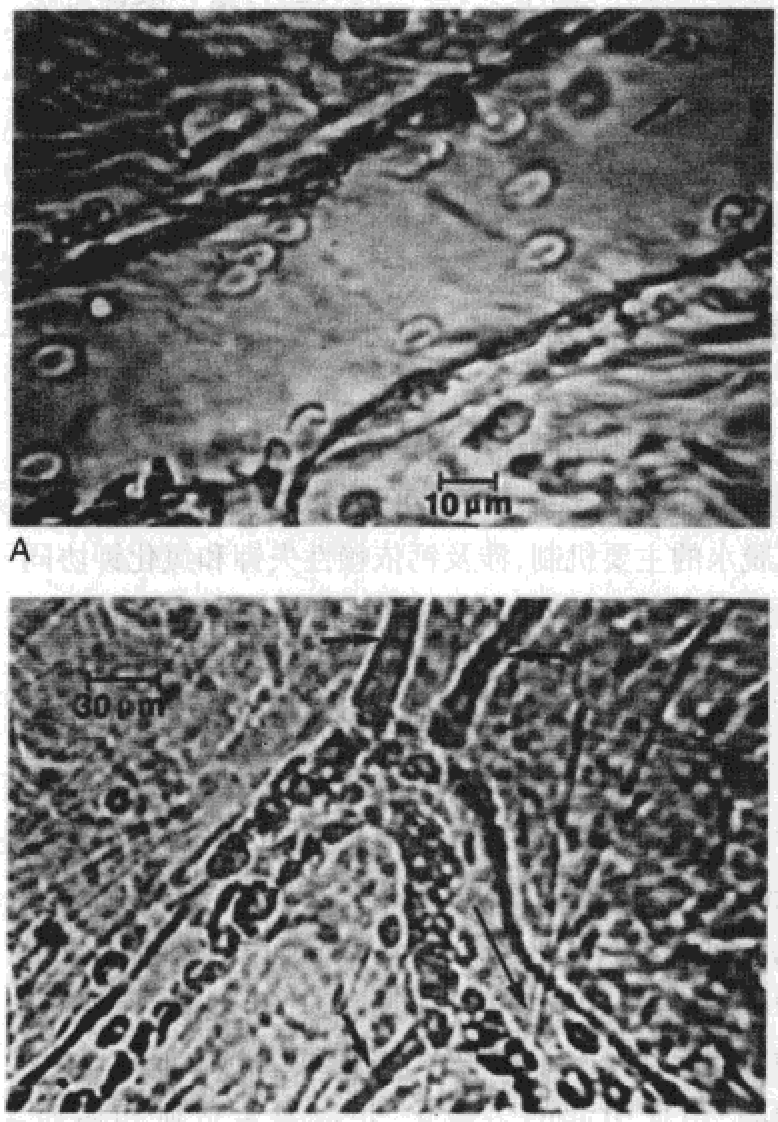



**图 171-2** 小静脉中镰状红细胞黏附。A,固定在小静脉内皮壁并按血流方向排列的黏着性盘形镰状细胞(箭头)。B,小静脉或直径更小的毛细血管后小静脉弯曲和交接处镰状细胞黏附性增加。毛细血管后血管(小箭头)已完全阻断。大箭头表示血流方向。(由 Kaul DK, et al. Microvascular sites and characteristics of sickle cell adhesion to vascular endothelium in shear flow conditions: Pathophysiologic implications. Proc Natl Acad Sci USA, 1989,86:3356. 惠允引用。)

## 氧化损害

Hb S 除电泳和可溶性异常外,性质也不稳定。它的氧化可使高铁血红蛋白、血红素和氧化自由基生成增多。由此产生的氧化应力,影响 RBC 代谢、膜脂类、膜蛋白和 Hb S 本身。血红蛋白氧化促使跨膜蛋白胞质部分即带 3 上高铁血色原(hemichrome)聚集,使得这些分子在细胞膜内共聚成簇(coclustering),在带 3 胞外域组装免疫球蛋白 G 和补体,镰状细胞向巨噬和内皮细胞贴附。膜蛋白和脂类氧化损伤细胞膜,导致胞膜磷脂酰肌醇固定的补体调节蛋白(phosphatidylinositol-anchored complement regulatory proteins)丧失。

## 镰状细胞黏附

镰状细胞封阻血管的两步过程,是由黏着性较强的镰状细胞群向血管内皮贴附起始的。再由闭塞后方易于多聚化和变形性差的不可逆性镰状细胞作为“干料”填塞进来,完成对该处管腔的封阻(图 171-2)。除了黏附分子的连锁反应,介导镰状细胞向内皮黏附外,白细胞黏附似先介导镰变 RBC 的黏着。Hb SS 病人中,白细胞计数与死亡率、出血性卒中和急性胸部综合征是直接相关的。羟基脲(hydroxyurea)的临床效应也与多形核白细胞(PMN)计数的减低相关。PMN 影响血管闭塞机制,可能涉及它们变形性差,疼痛危象期间增加对内皮的贴附和对 CD64 的上调,以及镰变红细胞对它们的激活等情况。镰状细胞病时,血小板可能也被激活,并与镰变 RBC 形成聚合体。

## 凝血异常

镰状细胞病时止血系统的持续紊乱和激活,可由血小板的不断活化看出。血管封闭期间,活化更为加剧。镰状细胞病时凝血机制活化,可由凝血酶原生成增多得到证明,有关这方面的证据如凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合体、凝血酶原活化片段 1.2 和纤维蛋白肽 A 等水平的增高。促使止血机制活化的最可能原因是活化内皮细胞与单核细胞互动产生的组织因子。在本病的血管紊乱期间,循环中已从血管居留处脱落的内皮细胞,也有组织因子表达。

## 血管封闭的病理生理机制

多聚化是血管封闭所必需的,但仅此还不足以成事。镰状细胞脱氧每分钟不只一次,说明“镰变”是经常性不断发生的,而不是偶发性改变;因此镰状细胞病时,也许不存在正常“稳态”血流。MCHC 增高

对多聚化虽有很大影响,但不可逆性镰状细胞数量增多的病人,疼痛发生并不更频,而这些人的 MCHC 是最高的。不仅如此,黏附并引起血管闭塞的细胞,倒是 MCHC 较低的细胞,这也进一步证明非多聚化依托性改变的重要性。

### 溶血机制

镰状细胞溶血,既在血管外也在血管内。前者是由于不稳定性 Hb S 作用,以及复发性镰变对胞膜造成的氧化损害。氧化变性 Hb S 与带 3 胞质部分结合,诱导 IgG 和补体黏附在胞外带 3,而使细胞易被巨噬细胞识别。再者,反复镰变和与镰变无关的细胞脱水产生的镰状细胞极为坚硬而不可逆转,易在血管外被捕获,因此在循环中存活的时间不长,并与贫血程度相关。血浆游离血红蛋白水平增高,提示镰状细胞溶血约 1/3 是在血管内发生的。有一种与补体介导的胞溶有关的机制,是由于胞膜补体调节蛋白匮乏,发生在镰变诱导的胞外起疱过程,疱中富含磷脂酰肌醇固定的膜蛋白。另一机制涉及细胞机械脆性,运动时溶血加速即缘于此。

### 免疫缺陷

镰状细胞病儿童易遭肺炎球菌感染,与脾功能障碍及血清调理活力(opsonizing activity)减低有关。脾功能在发生自体梗死前即已减低,但在年届二旬前即可因输血而恢复。溶血速率愈高,脾功能丧失的年龄愈早:镰状细胞贫血先于 Hb SC 病,后者又先于镰状细胞 - $\beta^+$ 地中海贫血。无镰状细胞病者脾切除后作用于肺炎球菌抗原的抗体效价减低,提示镰状细胞病时调理素缺乏可能是脾功能减低诱导的。

## 临床表现

镰状细胞病的临床表现,不同基因型间差异很大。即使是最重基因型的镰状细胞贫血,无症状病人可能是意外发现的,而有些人则已因该病并发症而处于病废境地。典型病人虽有贫血,但无症状,除非是在疼痛发作期间。此外,多数脏器系统还可发生慢性和急性血管闭塞,并有典型慢性和急性效应。与血管闭塞关系不这样直接的重要临床症候有生长停滞,社会心理问题,易致感染等。治疗须针对具体并发症。

### 预期寿命

当前镰状细胞贫血者的平均寿命,男子 42 岁,女子 49 岁。这比过去已有很大提高,主要是由于一般医疗护理的改善,如儿童预防性应用青霉素防止肺炎球菌性菌血症的发生等。

### 慢性贫血

镰状细胞随机破坏,平均寿命 17 日。镰状细胞贫血和 Hb S-$\beta^0$ 地中海贫血时贫血最重,Hb S-$\beta^+$ 地中海贫血和 Hb SC 病时较轻;镰状细胞性贫血病人中,则以伴有α - 地中海贫血者较轻。除溶血外,贫血还与红细胞生成素水平不适当偏低有关。

### 贫血加剧

相当稳定的溶血性贫血,可因几种不同原因而加剧,最常见的是再生障碍性危象(aplastic crises),即红细胞生成的暂时性停顿,表现为血红蛋白水平、网织红细胞和骨髓中 RBC 前体细胞的突发下降。由于溶血持续进行而 RBC 不再产生,故贫血可甚严重。所幸这样的发作一般只持续数日,与各型感染引起的炎症有关。微小病毒(parvovirus)B19 特异性入侵增生中红系祖细胞,镰状细胞病儿童中,约 2/3 有此感染,以后由于产生保护性抗体,因此成人病例中微小病毒感染发生较少。骨髓坏死及其伴随的发热、骨痛、网织细胞缺乏及幼白红细胞性反应(leukoerythroblastic response),是再生障碍性危象的另一病因;有时与微小病毒感染有关,有时伴有来自骨髓的肺栓塞。吸氧期间的高氧张力立即使红细胞生成素的产生受到抑制,并在 2 日内影响 RBC 的产生。治疗再生障碍性危象主要是 RBC 输入。如因心肺症状而需输血,一般输血一次即足,因为网织细胞增多很快就会自动恢复。强制卧床休息,避免不必要的氧气治

疗,有时也能避免输血。

急性脾隔离(acute splenic sequestration)表现为贫血、持续性网织红细胞增多、脾大而有压痛,有时血容量不足。尚未发生纤维化的脾,都有可能陷此境地,如有镰状细胞贫血的青年病人和有 Hb SC 病及镰状细胞 $-\beta^+$ 地中海贫血的成年病人。脾隔离约见于30%患儿,约15%发作是致命性的。恢复血容量和 RBC 总量,须予输血。约半数病例的脾隔离还会复发,因此急性发作事件后应做脾切除。肝内也可能发生急性隔离。

有些看似超溶血危象(hyperhemolytic crises),一般是在网织红细胞增多消失期间检出的隐性脾隔离或再生障碍性危象。真正超溶血现象可能发生在G-6-PD缺乏时。

贫血慢性加剧,可能与初发肾功能不全或叶酸或铁缺乏有关。肾衰竭时红细胞生成素产生不足,限制对溶血的代偿。对此一般都需输血,但可能要先用羟基脲(hydroxyurea)及重组人红细胞生成素(recombinant human erythropoietin)。慢性溶血消耗叶酸储备,可能发生巨幼红细胞性危象。营养缺乏和尿铁流失的双重作用,可致铁缺乏,但溶血时的血清铁水平增高,又可使缺铁受到掩盖;此时血清铁蛋白(ferritin)减低及转铁蛋白(transferrin)增高有助于诊断。

## 急性疼痛发作

急性疼痛常为首发症状,新生儿阶段后最常见并发症,也是促使病人就医的最常见原因。血管封闭程度和基因型之间虽说一般都有联系,但在基因型内和同一病人的病程经历中,仍有很大差异。约1/3镰状细胞贫血病人很少发生疼痛,1/3病人每年因疼痛住院2~6次,还有1/3病人每年与疼痛有关的住院6次以上。急诊科就诊中,约1/3是由5%病例构成的。疼痛发生频度最高的是年届三至四旬患者。年届二旬以后,疼痛频发即伴有死亡率的增加。与疼痛频发相关的因素是血红蛋白水平高,$\alpha$-地中海贫血,Hb F水平低等。慢性输血治疗期间,疼痛发生频度减少。

疼痛发作是血管闭塞引起的,寒冷、脱水、感染、应激、月经、饮酒等,都能诱发疼痛,但多数疼痛发作的病因都未确定。疼痛可累及任何部位,最常见的是背、胸、四肢和腹部。疼痛程度不一,轻的微不足道,重的苦不堪言,一般历时数日。疼痛频作,可使病人绝望、抑郁和神情淡漠,深陷于慢性病废性疼痛综合征的困境。

约半数疼痛发作伴有客观临床表现:发热,肿胀,压痛,气促,高血压,恶心呕吐等。实验室检查可能提示的指征如镰状细胞密度分数减低,以及 RBC 整体变形性、急性期反应物水平、血清乳酸脱氢酶、IL-1、肿瘤坏死因子、血清黏度增高等。

## 诊断

一般诊断方法包括血红蛋白电泳,可溶性试验,末梢血涂片复查(彩页8图171-3),DNA 突变检查等。

诊断目的是确定有病或有此情况而需治疗或咨询的较大儿童或成人。pH 8.4时 Hb S,G,D 在醋酸纤维素电泳(cellulose acetate electrophoresis)动态是相同的,但 Hb S 在枸橼酸琼脂电泳(pH 6.2)时表现不同。可溶性试验(Sickledex)也能区分 Hb S(不溶)和 Hb D,G(可溶)。薄层等电聚焦(thin layer isoelectric focusing)虽能使 Hb S,D 分开,但仍须可溶性试验证实。早年利用间重亚硫酸(metabisulfite)及二亚硫酸(dithionite)的"镰状细胞制作",现已成为历史。

镰状细胞贫血和镰状细胞 $-\beta^0$ 地中海贫血时,几乎所有血红蛋白都是 Hb S。提示镰状细胞 $-\beta^0$ 地中海贫血的实用指征是小红细胞征和父(母)方无 Hb S。镰状细胞 $-\beta^+$ 地中海贫血和镰状细胞性状都有 Hb A 和 Hb S。镰状细胞性状时,既无贫血,亦无小红细胞征,Hb A 分数 >50%。而镰状细胞 $-\beta^+$ 地中海贫血时,则有贫血和小红细胞征,Hb A 分数5%~25%。可溶性试验镰状细胞 $-\beta^+$ 地中海贫血和镰状细胞性状都为阳性结果,但末梢血片上镰变红细胞则只见于镰状细胞-$\beta^+$ 地中海贫血,镰状细胞性状时无此改变。Hb SC 病时,Hb S 与 Hb C 含量几乎相等。

## 其他实验室检查

镰状细胞病的溶血性贫血时,血细胞比容、血红

蛋白和RBC水平皆有轻至中度减低;网织细胞计数约3% ~15%;非结合性胆红素及乳酸脱氢酶水平增高;结合珠蛋白水平减低。末梢血片可见与网织红细胞增多及Howell-Jolly小体有关的多染性改变,提示脾功能减退。镰状细胞是正常色素性的,除非伴有地中海贫血及铁缺乏。Hb F水平轻至中度增高,平均5% ~6%。镰状细胞 - $\beta^+$地中海贫血时无此改变。

## 并发症

### 生长和发育

生长发育迟缓(growth retardation)对体重的影响比身高要大,到成年时,仍能达到正常身高,但体重仍低于正常。镰状细胞贫血和镰状细胞 - $\beta^0$地中海贫血的患儿,比Hb SC病患儿的生长发育障碍更重。骨成熟也推迟。性发育滞后伴有性发育期的促性腺激素(gonadotropin)水平增高,女孩月经初潮推迟。男子性成熟滞后可能是原发性性腺功能减退、垂体功能减退或下丘脑功能障碍所致。儿童脾切除后,发育障碍可能恢复。生长发育严重滞后时,应视具体缺乏情况,给予激素治疗。

### 感染

镰状细胞病时,感染性并发症是发病和死亡的重大原因(表171-2)。肺炎球菌是镰状细胞病患儿菌血症的最常见病原,可能伴发再生障碍性危象和弥散性血管内凝血,死亡率20% ~50%。菌血症的次常见病原是b型流感嗜血杆菌,累及较大儿童,暴发性较低,但也能致命。故应建议免疫接种和定期复种。从婴儿期开始,预防性应用青霉素,已使新生儿肺炎球菌性菌血症发生率减少84%,应持续至5岁。现已发现抗青霉素菌株,耐药情况各地不同。曾有肺炎球菌性菌血症病史的病人,不能在门诊治疗,耐药性常见地区,应改用万古霉素(vancomycin)。年龄较大病人中的尿路感染和菌血症,更多是由大肠杆菌(*Escherichia coli*)及其他革兰阴性细菌引起的。

镰状细胞病时的脑膜炎,主要见于婴儿和少年,最常见病原是肺炎球菌。由于脑膜炎常与菌血症有关,对菌血症进行抗生素治疗,已使脑膜炎的发生率减低。b型流感杆菌是脑膜炎的次常见病原。

细菌性肺炎是急性胸部综合征的病因之一。呼吸困难、咳嗽、胸痛、发热、气促、白细胞增多等以任何组合情况出现时,都应做胸片、动脉血气分析、血和痰培养、冷凝素以及肺炎支原体、肺炎衣原体、军团菌等血清学检查。约20%病例的急性胸部综合征是肺炎支原体和肺炎衣原体引起的。次常见病原是肺炎球菌和b型流感杆菌。疑为细菌性肺炎时,治疗可用广谱头孢菌素(如头孢曲松〈ceftriaxon〉)、四环素或大环内酯类(macrolide)。

骨髓炎在镰状细胞病中较为常见,可能是骨梗死感染所致。镰状细胞病人中的骨髓炎病原,常为沙门菌属,由金黄色葡萄球菌引起的不到25%。感染常发生在长骨多处。诊断可做血或受染骨培养。关节

**表171-2**

**镰状细胞病中与器官有关的感染**

| 感染原发部位 | 最常见病原体 | 其他病原体 | 病理生理 | 预防 | 处理 |
|---|---|---|---|---|---|
| 败血症 | 肺炎链球菌 | b型流感嗜血杆菌,大肠杆菌,沙门菌 | 脾功能缺陷,调理抗体缺乏 | 疫苗*<br>预防性青霉素 | 发热可经验性静注试验治疗 |
| 脑膜炎 | 肺炎链球菌 | ←同败血症→ | | | |
| 骨髓炎和脓毒性关节炎 | 沙门菌<br>肺炎链球菌 | 大肠杆菌<br>变形菌<br>金黄色葡萄球菌 | 缺血或梗死组织 | —— | 手术引流;延长抗生素静注疗程 |
| 肺炎 | 肺炎支原体<br>呼吸系统病毒 | 肺炎衣原体<br>肺炎链球菌 | 伴发感染及肺内血管闭塞导致梗死或隔离 | 疫苗* | 见"肺并发症"节急性胸部综合征的处理 |

*抗肺炎球菌和b型流感嗜血杆菌。

由Buchanan GR. Infections. In Mohandas SH, Steinberg MH(eds). Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice. New York: Raven Press, 1994. pp 567 -587.

感染较少，病原常为肺炎球菌。

## 神经系统并发症

神经系统并发症约见于25%镰状细胞病患者。常见事件如短暂缺血性发作，脑梗死，脑出血，癫痫发作，原因不明性昏迷等。脑血管意外（cerebrovascular accident;CVA）可能自发，也可能是在并发症如肺炎、再生障碍性危象、疼痛发作或脱水期间发生的。CVA发生风险较大的病人是：贫血较重，网织红细胞计数较高，Hb F水平较低，白细胞计数较高，以及是镰状细胞贫血而非Hb SC病及镰状细胞－β地中海贫血等。约70%～80% CVA是脑血栓形成造成的，为大血管阻塞而非镰状细胞病时的典型微血管闭塞。血栓形成性CVA前，可能先有局灶性癫痫发作或短暂缺血性发作，约20%病例为致死性，近70%病例3年内还会复发，常为运动和认知方面的障碍。

很多镰状细胞病患者发生侧支循环，血管造影时如烟雾缭绕（puffs of smoke）（日语moyamoya亦指动脉造影时的烟雾样阴影）。这些部位很易发生血栓形成和出血，颅内外分流的手术疗法，已使这些并发症的治疗得到改善。出血比血栓形成更易发生昏迷，昏迷合并癫痫发作而无偏瘫，高度提示出血。出血的死亡率虽达50%，但幸存者的发病率却很低。鉴于动脉瘤破裂所致蛛网膜下腔出血的神经外科治疗，转归良好，因此以激进方式诊断，输血、扩血管疗法和手术是正确的。

以CVA症候就诊的病人，应立即做CT或磁共振成像（MRI），以鉴别短暂缺血性发作、脑血栓形成和出血。出血时，在以部分换血防止注射造影剂的相关并发症后，应做血管造影。血栓形成时，应立即部分换血，并通过慢性输血，使Hb S保护在30%以下，防止血栓再发，并促其消失。输血疗法是防止复发的最好方法。输血5年后血流仍不正常和慢性输血疗法停止后血栓形成复发的病人，可能需要无限期输血。

寂静脑梗死肯定会引起神经发育异常。这些亚临床脑梗死可由MRI及颅内多普勒血流检查发现。由于经颅多普勒超声能检出动脉狭窄，并以慢性输血防止这类卒中，因此现在主张把经颅多普勒超声列为常规筛查项目，发现动脉狭窄时即进行输血疗法。●

## 肺并发症

**急性胸部综合征**（acute chest syndrome）包括呼吸困难，胸痛，发热，呼吸急促，白细胞增多，胸片上肺浸润等，约见于30%镰状细胞病者，可能危及生命。常见病因为血管闭塞，感染，肺脂栓（来自骨髓梗死）等。儿童更易分离到微生物病原体，他们的死亡率约为成人的1/4。急性胸部综合征前2周的病前事件，儿童多为发热性病变，成人多为急性疼痛发作。培养未发现常见病原体时，常为“非典型”病原体所致，如支原体，衣原体，军团菌等。肺脂肪栓塞临床病程甚重，可由痰内巨噬细胞阳性染色作出诊断（第94章）。吸氧未能使动脉氧张力保持在70 mmHg以上时，即须部分换血。由于有人报道一氧化氮（nitric oxide）吸入可使临床情况改善，故该疗法可能也有一席之地。病情进行性加重，动脉氧张力严重减低时，应进行机械通气。以上处置未能收效的极端病例，可能需进行体外膜式氧合处理（extracorporeal membrane oxygenation）。

镰状细胞贫血病人通过对慢性肺部病变的检查，可能发现限制性肺病，低氧血症，肺动脉高压等情况，单独或联合出现。这些并发症发生前，常先有急性胸部综合征史。血气分析和肺功能测定应作为基础数据留下。气道反应亢进和睡眠性呼吸暂停，镰状细胞病时都更常见，也是发病的可治病因。近来一项研究提出：口服L－精氨酸（L-arginine）（一氧化氮合成的前体分子），可使有肺动脉高压的镰状细胞病人的肺动脉压减低。

## 肝胆并发症

至少70%病例可因慢性溶血而发生色素性胆石。腹腔镜胆囊切除术（laparoscopic cholecystectomy）已成为无症状胆石的简易疗法，防止以后胆囊痛与急性疼痛发作混淆不清。

镰状细胞捕获、输血所致病毒感染和铁负荷过重等引起的慢性肝大和肝功能失常，伴有小叶中心性肝实质萎缩，胆色素聚集，门脉周围纤维化，铁血黄素沉

着,肝硬化等改变。急性肝病时,溶血、肝功能失常合并肾小管缺陷,可使血清胆红素水平极度增高,有时达100 mg/dL以上。急性肝并发症可能源出病毒性肝炎,良性胆汁淤积(可致严重高胆红素血症,但无发热、疼痛及死亡),缺血性肝危象(可致严重高胆红素血症,发热,疼痛,肝功能试验失常及肝衰竭)等。丙型肝炎发生亦多。镰状细胞病人的自身免疫肝病,已由免疫抑制疗法治疗收效。肝衰竭者,肝移植亦已成功施行。

## 妇产科问题

妊娠时胎儿并发症与胎盘血流障碍有关,包括自发流产,宫内生长停滞,出生体重低,先兆子痫,死亡等。母亲并发症如疼痛和感染增多,严重贫血,先兆子痫,死亡等。预防性输血不能改善胎儿结局,故不推荐为常规治疗内容。口服含少量雌激素的避孕剂安全可行,可用于控制生育。屏障法和甲羟孕酮(medroxy progesterone)注射3月一次,亦甚实用。

## 肾并发症

肾直小管(vasa recta)闭塞可使进入髓质的血流减少,引起尿浓缩功能减低,肾乳头梗死,血尿,不完全肾小管性酸中毒,排钾障碍等。8岁以前,等渗尿(isosthenuria)仍可由RBC输入而得以矫治。

镰状细胞性状是美国黑人发生血尿的常见原因。镰状细胞病或有性状者如有血尿,应做超声或MRI检查,排除一些可能危及生命的病因,如髓样癌(medullary carcinoma),此症在镰状细胞病患者中的报道已在增多。血尿的治疗选项如规范供水,碱化尿液,利尿等。如无效验,可用$\varepsilon$-氨基己酸($\varepsilon$-amino caproic acid),加压素(vasopressin),静注蒸馏水,肾切除等。近端肾小管功能失常可能引起高尿酸血症(hyperuricemia),可因长期服用镇痛剂而加剧。

肾小球病变是由于血管闭塞、灌注亢进、免疫复合物肾病和微小病毒B19感染。慢性肾功能障碍前,可先有高血压、蛋白尿、血钾增高及贫血加剧;镰状细胞贫血病人的平均起病年龄是23岁,Hb SC病患者是50岁。血管紧张素转化酶抑制剂虽能使灌注亢进及蛋白尿减轻,但不能使肾小球滤过率增加。末梢肾病可进行肾移植。

## 阴茎异常勃起

阴茎异常勃起(priapism)是一种非意愿性疼痛性勃起,据报道约见于6.4%~42%镰状细胞病男子,最常见于5~13岁和21~29岁年龄段。起病急性、复发性、慢性不一,也可能是“断断续续”的(stuttering)。镰状细胞病的异常勃起时,阴茎海绵体(corpora cavernosa)常充血,而阴茎头及尿道海绵体(corpus spongiosum)常不受累。少数病例是三海绵体性异常勃起(tricorporal priapism),可由阴茎核扫描诊断。

复发性阴茎异常勃起,可由患者自行口服$\alpha$-肾上腺素能药依替福林(etilefrine),发作持续1小时以上者,可静注治疗。己烯雌酚(diethylstilbestrol)能防止复发。

以上治疗未能收效的病人,应收住院。如静脉输液及镇痛治疗12小时,海绵体内压力仍无改变,应部分换血。如12小时内仍未消除,可以盐水及$\alpha$-肾上腺素能药作海绵体吸引。如12小时内无效,可在阴茎头与海绵体间造瘘,即从阴茎头插入大孔针头。有过阴茎异常勃起的病人,45%将有一定程度阳痿(impotence)。

## 眼并发症

眼科检查可能发现结膜血管迂曲,前房缺血,网膜动脉闭塞,血管样纹(angioid streaks),增生性网膜病,网膜脱离及出血等。Hb SC病和镰状细胞-$\beta^+$地中海贫血病人的增生性视网膜病,比镰状细胞贫血及镰状细胞-$\beta^0$地中海贫血病人发生早和多,提示更易引起网膜血管闭塞的是血黏度增加,而不是单个镰状细胞的坚硬性。每年网膜检查,应列为常规保健医疗项目。周边性镰状细胞性视网膜病可能须做激光凝固(laser photocoagulation)。

## 骨并发症

骨坏死(osteonecrosis)可使椎骨压缩,手足骰骨

缩短，出现急性无菌性或缺血性坏死。儿童的手足疼痛性骨梗死综合征往往是镰状细胞病的最先症候。核医学闪烁扫描和 MRI 都是检查骨梗死的敏感方法。三重扫描对破骨细胞、骨髓巨噬细胞和炎症细胞的特异性鉴定，可以区分骨髓梗死与骨髓炎，但在对骨髓炎进行抗生素治疗前，仍须由受累组织直接取样培养。

MRI 是检查骨坏死的最敏感技术。股骨头坏死常发展到关节破坏，中心减压术解除骨内高压，可以防止或推迟其发生。晚期病例则可由大型重建疗法尽量防止关节活动的永久性受限。镰状细胞综合征中，最易发生骨坏死的是镰状细胞贫血和伴有的α-地中海贫血。

关节疼痛、肿胀和渗出，可能是关节周围梗死或痛风性关节炎引起的。非类固醇抗炎药甚为实用。

骨髓梗死可使网织红细胞缺乏，贫血加剧，出现幼白红细胞征，有时全血细胞减少。还可能引起肺脂肪栓塞，临床病程严重。这些情况可能是微小病毒 B19 感染引起的。

### 皮肤并发症

小腿溃疡(leg ulcers)自发或在外伤后发生，位于内或外踝附近，常为双侧性。溃疡感染，可致系统性感染、骨髓炎、破伤风等症。10 岁前罕见，伴有α-地中海贫血的，溃疡也发生较少。男性发生率高出女性 3 倍。溃疡很难愈合，半数以上病例都会复发。治疗须经数周，才能愈合。初期治疗是以湿(干)敷料或贴附性水胶敷料(DuoDerm)，先清除已无生机的浅表组织。清创(débridement)后，可用氧化锌浸渗的 Dome-糊剂绷带(Unna 式长靴)。卧床休息、弹力袜和下肢抬高控制浮肿，都有利于愈合。

肌筋膜综合征的软组织肿胀和皮下水肿，可使皮肤呈橙黄色。损害可能很大，也可能直径只有数厘米，也许是真皮或真皮下血管闭塞引起的。

### 心脏并发症

从儿童时期起，镰状细胞病的慢性贫血就由心排出量、心搏量和心腔容积以及心率的提高而代偿。虽然运动耐量减低，心脏储备功能不断丧失，但镰状细胞病人发生明显心衰的仍很少见，除非面对容积超负荷、贫血加剧或高血压等应激情况。患者可在无冠心病的情况下发生心肌梗死，据一组尸检统计，10% 病例有此证据，也许是由于需氧量增加，超过供氧能力，或为微循环障碍所致。疼痛发作期间，间壁灌注不足累及房室结和 His 束，可致二度房室阻滞。有人认为镰状细胞病患者猝死率与心脏自主神经功能失常有关。

## 变异型镰状细胞综合征

除纯合子镰状细胞贫血外，还有由镰状细胞基因的单纯性杂合子遗传(即镰状细胞性状)和伴有其他突变型β-珠蛋白基因的复合性杂合子遗传(如 Hb SC 病，镰状细胞-β 地中海贫血)而发生的镰状细胞综合征。

### 镰状细胞性状

美国黑人中镰状细胞发生率约 9%，而在西非某些地区可达 25%~30%。镰状细胞基因杂合子数，美国约 250 万，全世界约 3000 万。镰状细胞性状是一种良性携带状态，无血液学症候。末梢血片上也无镰状改变。由于α-珠蛋白链对 $\beta^A$ 的译后亲和性大于 $\beta^S$ 链，因此 Hb A 与 Hb S 的配属比例一般是 60:40。同时遗传到α-地中海贫血时，能得到的α链减少，这种亲和性更为加强，而使 Hb S 百分数减低，这与α-珠蛋白基因缺失数是相应的(即基因型 αα/αα，-α/αα，-α/-α，--/-α 时 Hb S 分别为 40%，35%，29%，21%)。

与镰状细胞性状有关的临床并发症很少。有此性状的白人，比非洲裔人士更易发生高原脾梗死。镰状细胞性状又是美国黑人血尿的常见原因。尿浓缩功能障碍，与红细胞内 Hb S 浓度正相关，而与α-地中海贫血的存在为反相关性，8 岁以前，可由输血矫治。麻醉并发症的发生率未见增高。新兵基础训练期间，原因不明性猝死发生率高出 30 倍以上，似为运动诱导血管闭塞和横纹肌溶解(rhabdomyolysis)

所致。

虽然已知有并发症,但因很少发生临床事件,因此不能把镰状细胞性状看作别的什么,只是一种良性携带状态。如果通过新生儿筛查发现它有镰状细胞性状,就须对父母提供遗传咨询。要让父母懂得:孩子有一种良性遗传状况,不是病,但以后的子女有可能遗传到镰状细胞病。

看来只是镰状细胞性状的人,如有症状,必须落实诊断。除 Hb S 外,很少有其他血红蛋白可以多聚化并对症状作出解释,即杂合子 Hb $S^{Antilles}$ 和 Hb Quebec-CHORL。很多有症状的 Hb SC 病和镰状细胞-β 地中海贫血病人被误诊为镰状细胞性状。

## Hb SC 病

美国黑人 Hb C 基因($\alpha_2\beta_2^{6谷\to赖}$)频率约为 $\beta^S$ 基因的1/3,故 Hb SC 病发生率是镰状细胞贫血的1/3。虽然氧合 Hb C 在红细胞内形成晶体,但 Hb C 并不参与脱氧 Hb S 的多聚化。Hb C 在镰状红细胞病理机制中的基本作用是保持氧化钾的协同转运,诱导细胞干燥脱水而使红细胞内 Hb S 浓度增至可以发生多聚化、镰变和临床症状的程度。

$\beta^C$ 突变累及密码子与 Hb S 相同,即 β-珠蛋白基因的第6个密码子,但 GAG→AAG 取代使赖氨酸取代谷氨酸为第6位氨基酸。血红蛋白 C 氧合时溶解性差,故红细胞内有氧合 Hb C 晶体形成。

由于 Hb SC RBC 在循环中寿命较长(即27日,而 Hb SS RBC 为17日),故贫血和网织细胞增加程度也常较轻。末梢血片上以靶形细胞为主(彩页8图171-4)。临床病程一般比镰状细胞贫血轻,疼痛性发作频度约为其半,预期寿命约长20年,脾功能保持时间长,致死性细菌感染的发生率也较低,镰状细胞性增生性视网膜病的发生率较高。

单纯性 Hb C(Hb AC)杂合子无贫血、溶血及脾大。末梢血片上有靶形细胞。电泳显示约50%~60%为 Hb A,40%~50%为 Hb C。

纯合子 Hb C(Hb CC)可致轻至中度溶血性贫血,血细胞比容25%~37%不等,网织红细胞中度增多。脾常肿大,胆石常见,还可能发生再生障碍性危象。细胞脱水使 MCHC 增至38 g/dL。末梢血片可见球形细胞突出,靶形细胞,少许 Hb C 晶体及折叠 RBC。

Hb C 和 β-地中海贫血的复合杂合子有中度溶血性贫血及小红细胞征、低色素性改变和靶形细胞。Hb C-$\beta^0$ 地中海贫血和 Hb C-$\beta^+$ 地中海贫血都有可能发生胆石和再生障碍危象。Hb C-$\beta^0$ 地中海贫血和 Hb CC 电泳时虽以 Hb C 为主,但前者红细胞平均容积(MCV)较低(50~70对72 fL),红细胞平均血红蛋白也较低(18~21对27 pg),而 Hb F 水平则较高(3%~10%对<3%)。Hb C-$\beta^+$ 地中海贫血电泳特征是 Hb C 65%~80%,Hb A 20%~30%,Hb F 2%~5%。

## 镰状细胞-β 地中海贫血

美国黑人中 β-地中海贫血基因频率是 $\beta^S$ 基因的1/10,故镰状细胞-β 地中海贫血复合杂合子的发生率是镰状细胞贫血的1/10。镰状细胞-β 地中海贫血包括镰状细胞-$\beta^+$ 地中海贫血和镰状细胞-$\beta^0$ 地中海贫血,Hb A 含量分别为减低和缺如。镰状细胞-$\beta^+$ 地中海贫血的 Hb A 百分数自3%至25%不等,决定于影响 β-珠蛋白基因表达各该地中海贫血的程度。美国黑人中 β-地中海贫血,80%病例是轻度-88(C→T)和-29(A→G)启动子区突变,产生的 Hb A 量较大。

镰状细胞-β 地中海贫血 RBC 是小细胞低色素性改变。镰状细胞-$\beta^+$ 地中海贫血的临床性质,比镰状细胞-$\beta^0$ 地中海贫血良性,因此意外诊断的较多,出现临床表现的年龄较大,阴茎异常勃起和再生障碍性危象的发生率较低,生长发育滞后的程度也较低。但有脾大的二者都约1/3。

## 镰状细胞贫血合并α-地中海贫血

美国黑人中引起α-地中海贫血的α-珠蛋白基因缺失频率是0.16,近1/3是α-地中海贫血的寂静携带者(基因型-α/-α)。Hb S 浓度对多聚化的强烈影响,使得镰状细胞贫血合并一或两个α-珠蛋白基因缺失(基因型-α/αα 或-α/-α)的病人贫血较轻。

同时遗传到α-地中海贫血,也使小腿溃疡的发

生率较低，但骨坏死、急性疼痛发作、CVA 和 20 岁后死亡率等则皆见增多。α－地中海贫血临床情况的矛盾性说明：利用多聚化倾向的规律预测临床病情轻重是不可靠的。

## 镰状细胞－δβ 地中海贫血及镰状细胞－遗传性胎儿血红蛋白持续存在

δβ－地中海贫血与遗传性胎儿血红蛋白持存（HPFH）都是 δ－和 β－珠蛋白基因大缺失引起的。δβ－地中海贫血缺失使血红蛋白的生成由胎儿转为成人型，此时也就是试图由不存在的基因来表达。镰状细胞－$\delta\beta^0$ 地中海贫血是一种罕见的复合杂合子情况，有 Hb S，E，A 存在。15%～25% Hb F 不均匀地分布在 RBC 群体中（细胞异质性，heterocellularly）。贫血轻，临床并发症不多。经典性 HPFH 是大缺失引起的，缺失使得 Hb F 向成人血红蛋白生成的转化滞后。美国黑人中铁缺失性 HPFH 基因频率是 0.0005，镰状细胞－HPFH 发生率为镰状细胞贫血的 1/100。这些人的 25% Hb F是全细胞性分布，由于 Hb F 抑制 Hb S 多聚化，因此这些人既不贫血，也无血管闭塞症候。Hb S，F，$A_2$ 的血红蛋白电泳表现不同于镰状细胞贫血及镰状细胞－β 地中海贫血：15%～35% Hb F 是全细胞分布的，Hb $A_2$ 水平 <2.5%。

## 镰状细胞－Hb LEPORE 病

Hb Lepore 是 δ－和 β－珠蛋白基因交换融合产物，电泳表现与 Hb S 同。Hb Lepore 基因的地中海表达使得单纯性杂合子中 Hb Lepore 只有 12%。复合性杂合子 Hb S-Hb Lepore 与镰状细胞贫血及镰状细胞－$\beta^0$ 地中海贫血在电泳上是相似的，但贫血程度较轻。Hb S 为主兼有小红细胞征，虽像镰状细胞－β 地中海贫血，但由 Hb $A_2$ 水平减低或正常低值（由于一个 β－珠蛋白基因交换失去功能）仍能提示 Hb S-Hb Lepore。患者有血管闭塞并发症及脾大。

## 镰状细胞－Hb D 病

Hb SD 病曾被误作镰状细胞贫血，因为 Hb $D^{旁遮普}$ 及 Hb $D^{洛杉矶}$（$\alpha_2\beta_2^{121谷\rightarrow谷氨酰胺}$）有一碱性电泳动态与 Hb S 相似。Hb D 可由酸性电泳或等电聚焦与 Hb S 鉴别。患者有中度贫血，末梢血片上有不可逆性镰变细胞，临床表现则与镰状细胞贫血相似。

## 镰状细胞－Hb E 病及 Hb E 综合征

Hb E（$\alpha_2\beta_2^{26谷\rightarrow赖}$）是主要见于东南亚的 β－地中海贫血性血红蛋白病。在碱性情况下，Hb E 的电泳活动与 Hb $A_2$，C，O 阿拉伯相似，但可由酸性电泳和等电聚焦作用鉴别。Hb E 被列入地中海贫血性血红蛋白病，是因为它既有量的减低，还有结构性改变存在。由于地中海贫血性表达，Hb E 在 Hb SE 病中只占血红蛋白的 30%，有轻度小红细胞征。

Hb E 的单纯杂合子（Hb AE）无贫血、溶血及脾大，但末梢血片上常有轻度小红细胞征（平均MCV～74 fL）及靶形细胞。电泳分析时 Hb E（27～30%）与 Hb A（70%～73%）比例失调，主要是地中海贫血型 $\beta^E$－珠蛋白和 Hb E 合成，Hb E 比例低则有助于 Hb E 和 C 携带者的鉴别，在常规碱性电流电泳时它们是偕同泳动的。

纯合子 Hb E（Hb EE）时，无贫血或有轻度贫血。末梢血片上小红细胞征比 Hb AE 显著（平均 MCV～67 fL），靶形细胞也更多。

与 Hb E 有关的最重要临床综合征是复合性杂合情况 Hb E-β 地中海贫血。由于 $\beta^E$ 和 $\beta^{Thal}$ 等位基因都有地中海贫血性质，因此临床病情常与纯合子重型 β－地中海贫血相似。在东南亚，由于该二基因频率均高，因此这种联合是重型地中海贫血的最常见病因。这个群体中最多的 β－地中海贫血等位基因已使 β－珠蛋白生成完全停止，故无 Hb A 存在，患者溶血性贫血严重，必须输血（平均 Hb＝6.4 g/dL），网织红细胞增多，小红细胞增多。末梢血片上的突出改变如小红细胞征，低色素性改变，靶形细胞，异形红细胞，红细胞大小不均（anisocytosis），有核红细胞，以及程度不同的碱性颗粒等。临床表现与重型 β－地中海贫血（第 168 章）相似。Hb E-$\beta^+$ 地中海贫血和 Hb AE 都有 Hb A 和 Hb E，但前者临床病情更重，据此即可识别。

## 筛查和防治

### 新生儿筛查

要求及早发现婴儿镰状细胞病,是由于生后5年中预防性应用青霉素及综合性医疗护理,可使死亡率大为减低。因此主张对一切种族背景的新生儿都普遍进行筛查。

### 预防

目前对镰状细胞病的治疗收效还很有限,因此要特别强调预防的重要性,而这是可以通过遗传咨询和出生前诊断做到的。就目前临床实践而言,妊娠8~10周即可通过绒膜绒毛取得胎儿DNA样本。但由母亲循环中胎儿细胞取得DNA所作植入前诊断(preimplantation diagnosis),也已取得成功。

### 保健支持

镰状细胞病患者门诊常规访视很重要,由此取得基础数据,以便今后临床发作时比较;与卫生保健人员建立联系,并为个体化血库建立RBC基因型方面的资料。有关病情、遗传特征和社会心理问题等方面的咨询,最好也在常规访视中进行。患者应予叶酸口服,每日1 mg。经颅多普勒的脑血流非介入性监测,可用于CVA的预测,应定期进行以及时发现须由长期输血防止此症的病例。视网膜检查应从学龄儿童开始,并坚持为常规检查项目。性事活跃的妇女,应作常规盆腔检查。含小剂量雌激素的口服避孕剂,可以安全服用。应以含肺炎球菌和b型流感杆菌的联合疫苗,作预防接种。以后每6~8年肺炎球菌疫苗尚须复种一次。

### 社会心理问题

社会心理调节方面的问题,要特别关注疼痛的反复发生和对此的反应,疼痛发作时的活动受限,对疼痛意义的错误解释,以及精神抑郁带来的学习上的无助感等。有些病人癖嗜麻醉剂,但这种情况实不多见,大多源于社会影响而非适当用于镇痛治疗所致。社会心理调节良好的表现是应对积极,能从家庭和更大范围内得到支持。积极干预要强调发挥病人个人积极性,正视病态行为,掌握应对技巧。关注社会心理保健,对病人健康和融入社会都是至关重要的。

### 感染

发热>38.5℃的儿童,应在门诊应用头孢曲松(ceftriaxone),除非已有中毒症状,体温>40℃,未接受青霉素预防,已确诊为肺炎球菌性菌血症,或所在地区已发生对抗生素耐药的肺炎球菌。在这些情况下,患者应收住院,做血及脑脊液培养,选用可能对当地肺炎球菌有效的抗生素治疗。脑膜炎的抗菌治疗须覆盖肺炎球菌和b型流感杆菌,治疗至少须持续2周。

急性胸痛综合征的抗生素治疗应覆盖肺炎球菌,b型流感杆菌,肺炎支原体,肺炎衣原体等。推荐头孢呋辛(cefuroxime)与四环素或一大环内酯的联合疗法。

骨髓炎诊断须由血或受染骨培养证实,此后即可以覆盖肺炎球菌及金黄色葡萄球菌的抗生素注射治疗。要根据培养和药敏试验结果用药,持续2~6周。有时须进行手术引流及死骨切除术(sequestrectomy)。

### 输血疗法

镰状细胞病人对输血的需要也与其他病人相似(第165章),但也有本病的独特指征,即防止当前面临的危险(如急性胸痛综合征,败血症,代谢性酸中毒),改善血液的流体力学性质(如防止复发性CVA,阴茎异常勃起,术前输血等)。但常规急性疼痛危象不是输血指征。输血并发症有同种免疫(alloimmunization),铁负荷过重,传播病毒病,以及RBC总量增高至使血细胞比容>30%或血红蛋白浓度>10 g/dL时的血黏度过高(hyperviscosity)等。抗Rh(E,C),Kell(K),Dufly(Fya,Fyb),Kidd(Jk)等抗体,是这些病人输血面对的最大问题。输入经过扩大配试、表型适合的血液,已证明可使同种免疫的发生减少。血清

表 171-3

镰状细胞病时充分控制疼痛所需镇痛剂的推荐剂量及用药时间

| | 剂量及用法 | 说明 |
|---|---|---|
| **重或中度疼痛** | | |
| 吗啡 | 注射:0.1 ~0.15 mg/kg 每3 ~4 小时。推荐单剂极量 10 mg<br>口服:0.3 ~0.6 mg/kg 每4 小时 | 止痛首选药物,老人、婴儿及有肝衰竭或呼吸障碍病人剂量酌减 |
| 哌替啶 | 注射:0.75 ~1.5 mg/kg 每2 ~4 小时。推荐极量 100 mg<br>口服:1.5 mg/kg 每4 小时 | 癫痫发作增加。肾及神经系统疾病和应用单胺氧化酶抑制剂者不用 |
| 氢吗啡酮 | 注射:0.01 ~0.02 mg/kg 每3 ~4 小时 | |
| 羟考酮 | 口服:0.04 ~0.06 mg/kg 每4 小时<br>推荐极量:0.15 mg/kg 每4 小时 | |
| 酮咯酸 | 肌注:<br>成人:始量 30 或 60 mg,继以 15 ~30 mg 每6 ~8 小时<br>儿童:首剂 1 mg/kg,继以 0.5 mg/kg 每6 小时 | 疗效与硫酸吗啡相同,故可少用麻醉剂;用药时间不可超过5 日。首日极量 150 mg,以后每日极量 120 mg。有胃肠刺激作用 |
| 布托啡诺 | 注射:<br>成人:2 mg/2 ~4 小时 | 增效-拮抗剂。正以增效剂治疗的病人,用药可致停药反应 |
| **轻度疼痛** | | |
| 可待因 | 口服:0.5 ~1 mg/kg 每4 小时<br>极量 60 mg | 用于阿司匹林或对乙酰氨基酚未能解除的轻至中度疼痛;可致恶心呕吐 |
| 阿司匹林 | 口服:<br>成人:0.3 ~0.6 g/4 ~6 小时<br>儿童:10 mg/kg 每4 小时 | 常与一麻醉剂合用以增强镇痛效果。对胃有刺激。儿童发热不用 |
| 对乙酰氨基酚 | 口服:<br>成人:0.3 ~0.6 g/4 小时<br>儿童:10 mg/kg 每剂 | 常与一麻醉剂合用以增强镇痛效果。 |
| 布洛芬 | 口服:<br>成人:300 ~400 mg/4 小时<br>儿童:5 ~10 mg/kg 每6 ~8 小时 | 对胃有刺激 |
| 萘普生 | 口服:<br>成人:始量 500 mg,以后 250 mg/8 ~12 小时<br>儿童:10 mg/(kg · d)(5 mg/kg 每12 小时) | 长效。对胃有刺激 |
| 吲哚美辛 | 口服:<br>成人:25 mg/8 小时<br>儿童:日量 1 ~3 mg/kg 分3 ~4 次服 | 精神、神经及肾病时禁忌。胃刺激发生多。可用于痛风 |

仿 Charache S, Lubin B, Reid C, et al. Management. and Therapy of Sickle Cell Disease. 3rd ed. NIH publication #95 -2117. Bethesda, MD, National Institude of Health, 1995, pp 1 -114.

铁蛋白水平 >2000 ng/mL,提示体内铁总量增高的病人,应考虑去铁胺(deferoxamine)螯合疗法。

手术前输血使 Hb S 减至 <60%,血红蛋白接近 10 g/dL,可使围手术期急性胸部综合征发生减少。Hb S 病患者通过部分换血使 Hb S <30% 可能有利。成人部分换血是静脉泻血 500 mL,输入生理盐水 300 mL,再泻血 500 mL,输入塞实 RBC 4 ~5 单位。输血后,血细胞比容不应 >30%,血红蛋白浓度不应 >10 g/dL。

## 疼痛处理

急性疼痛发作是镰状细胞病患者就医的最常见原因。对此医生必须注意排查血管闭塞以外其他可能病因,通过口服及静脉输液,保持最佳水合状态,积极而稳妥地应用镇痛剂。RBC 输入不是常规指征,给氧也只限于低氧血症病人。

疼痛病人的最佳治疗(表 171-3)应尽量在病人熟悉的情况下进行。治疗剧烈疼痛可能要住院,静脉输液,动用麻醉剂(第 29 章)。立即止痛推荐吗啡或羟考酮(oxycodone)静脉注射,后续止痛的最好方法是让病人自控用药(镇痛剂)。镰状细胞病患者对麻醉剂的代谢比正常快,因此投入常规镇痛剂量,可能收效不佳。对生物社会心理性疼痛感受(biopsychosocial experience of pain)的综合处理包括社会心理支持系统,局部麻醉剂,硬膜外麻醉,非类固醇抗炎药

(NSAID)与麻醉剂合用,抗抑郁药等内容。酮咯酸(ketorolac;Toradol)可注射亦可口服,镇痛效果在哌替啶(meperidine)注射之上,特别是用于骨痛,且无呼吸抑制之忧。曲马多(tramadol)呼吸抑制作用甚微,滥用及成瘾的可能性甚小。

## 羟基脲

据一项大规模多中心协作研究,羟基脲可使白细胞、PMN、网织红细胞及镰状细胞计数减低,血红蛋白、血细胞比容、MCV、Hb F、F 细胞及 F 网织红细胞等增高。由此取得的疗效是急性疼痛发作减少,第一和第二次疼痛发作的相距时间延长,急性胸部综合征发作减少,输血需要减少。❷羟基脲的治疗效益,可能与它使 PMN 计数减低有关。本品治疗 9 年后,似能使死亡率减低。❸一般用药规范是建议对这类病例应用羟基脲:自觉深受疼痛发作困扰,愿意接受针对骨髓抑制的频繁监护,并将接受可使生命质量提高的医疗安排。最佳用药方案是每日口服一次,始量 15 mg/kg,渐增至可耐受极量。

## 骨髓移植

骨髓移植(bone marrow transplantation)(第 166 章)适用于严重镰状细胞贫血(特别是儿童),由配试合适的同胞手足供体所作骨髓移植,存活率 94%,无事件存活率 84%。植入物稳定的病人,镰状细胞病并发症几乎都能缓解,包括疼痛危象,CVA,急性胸部综合征等。但骨髓移植在成人中尚未广泛应用。考虑到镰状细胞病每年医疗费用之巨,骨髓移植可能还是符合成本效益的治疗选项。

## 一氧化氮

有关一氧化氮在镰状细胞病中治疗作用的证据正在增多。除了有强烈的扩血管作用外,一氧化氮还能抑制血小板功能,减低血管内皮的黏附性。对照研究证明:吸入一氧化氮能使急性疼痛发作时麻醉剂需用量减少,❹还有报道指出本品对急性胸部综合征的治疗有利。口服一氧化氮前体 L-精氨酸,对镰状细胞病人的肺动脉高压亦有良效。

## 今后展望

口服抑制细胞脱水剂如咪唑类药物克霉唑(clotrimazole),或补充镁剂抑制氯化钾协同转运,已在先驱研究中证明有效。单克隆抗体的抗黏附疗法,能阻断内皮整联蛋白(integrin)分子。普通肝素(unfractionated heparin)能阻断镰状细胞对 P-选择蛋白(P-selectin)的黏附,对临床试用也是很有诱力的。人造表面活性剂(artificial surfactant)能抑制镰状细胞对血管内皮的贴附,故对急性疼痛发作也有治疗作用。基因疗法也被看好,但其可行性尚待证实。

## A 级论证文献


❶Adams RJ, Mckie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. N Engl J Med, 1998, 339:5-11.
经颅多普勒超声检查异常的镰状细胞性贫血儿童,输血能防止首次卒中的发生。故作者等主张把多普勒超声列为常规筛查项目。

❷Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. N Engl J Med, 1995, 332:1317-1322.
羟基脲对镰状细胞贫血病人疼痛危象发作频度的疗效。

❸Steinterg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benifits up to 9 years of treatment. JAMA, 2003, 289:1645-1651.
羟基脲对成人镰状细胞贫血死亡率和发病率的影响,本文是治疗最长达 9 年的随访报道,分析本品治疗的风险和疗效。

❹Weiner DL, Hivverd PL. Betit P, et al. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. JAMA, 2003, 289:1136-1142.

一氧化氮吸入治疗儿科镰状细胞病患者急性血管闭塞危象的初步评估。

## 推荐阅读

Hebbel RP. Clinical implications of basic research: Blockade of adhesion of sickle cells to endothelium by monoclonal antibodies. N Engl J Med, 2000, 342:1910 - 1912.
单克隆抗体防止镰状细胞封闭血管的基础研究。
Pawliuk R, Westerman KA, Fabry ME, et al. Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy. Science, 2001, 294:2368 - 2371.
以基因疗法矫治转基因小鼠模型的镰状细胞病。本文是一组专家各展所长的集体研究成果。
Vichinsky E. New therapies in sickle cell disease. Lancet, 2002, 360:629 - 631.
复习镰状细胞病新疗法。
Walters MC, Storb R, Patience M, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: An interim report. Blood, 2001, 95:1918 - 1924.
骨髓移植对显症性镰状细胞病的影响，本文是中期研究报道，指出在26例移植成功病例中，22例红细胞生成恢复正常。

(王贤才 译；王小磊，范懿 校)

# 第172章
# 血红蛋白病:高铁血红蛋白血症,红细胞增多,不稳定性血红蛋白

Josef T. Prchal
Xylina Gregg

## 高铁血红蛋白血症

### 高铁血红蛋白的形成

高铁血红蛋白(methemoglobin)是血红蛋白衍生物,此时血红素基因中的铁已被氧化而由亚铁($Fe^{2+}$)转为高铁($Fe^{3+}$)状态。血红蛋白的携氧能力是由铁的氧化状态决定的。脱氧血红蛋白中的铁是亚铁(ferrous iron)形式,很易与氧结合。与此相反,高铁血红蛋白的高铁血红素(ferric hemes)则不能与氧结合。不仅如此,血红蛋白四聚体中伴随的亚铁血红素,氧亲和性增高,因此氧解离曲线(oxygen dissociation curve)左移,也会影响到氧的发送。

高铁血红蛋白是由脱氧而生理性生成的。脱氧过程中,有些氧以超氧化物基团($O_2^-$)离开血红蛋白,使铁处于高铁状态,从而形成高铁血红蛋白。此反应称为**血红蛋白自体氧化**(hemoglobin auto-oxidation),以每日约3%的速率自动发生。但在内源性酶的血红蛋白还原机制作用下,高铁血红蛋白还原,使血中高铁血红蛋白保持于低度稳态水平(血红蛋白总量1%以下)。高铁血红蛋白超逾此限,即为**高铁血红蛋白血症**(methemoglobinemia),原因不外高铁血红蛋白的生成增多和还原减少。

虽然有几种机制可使高铁血红蛋白还原为血红蛋白,但只有由还原型烟酰胺-腺嘌呤二核苷酸(NADH)/细胞色素$b_5$还原酶($b_5R$)催化的反应,是生理上的重要途径。电子由NADH(糖酵解途径中由甘油醛-3-磷酸产生)转移给酶即NADH细胞色素$b_5R$再到细胞色素$b_5$。在含有血红蛋白的红细胞(RBC)中,细胞色素$b_5$把电子直接转移给高铁血红蛋白,使之还原为血红蛋白。在有核细胞和网织红细胞中,细胞色素$b_5$则是把电子转移给硬脂酰基辅酶A去饱和酶(stearyl-CoA desaturase)(图172-1)。

高铁血红蛋白另一次要还原途径是利用还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH),后者是葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)在戊糖磷酸途径中生成的。正常生理情况下,由NADPH依赖性还原酶把电子转移给高铁血红蛋白的作用意义不大,因为该还原酶没有电子受体。但亚甲蓝、维生素C和游离黄素(free flavin)可在体内对NADPH还原酶起外源性电子受体作用。NADPH依赖性高铁血红蛋白还原途径在中毒性高铁血红蛋白血症的治疗中至关重要。由于亚甲蓝对高铁血红蛋白的还原须赖G-6-PD产生的NADPH,因此用于治疗G-6-PD缺乏者的高铁血红蛋白血症可能无效。不仅如此,这些人应用亚甲蓝还不无危险,有可能引起溶血,也许是亚甲蓝产生活性氧引起氧化还原循环所致。

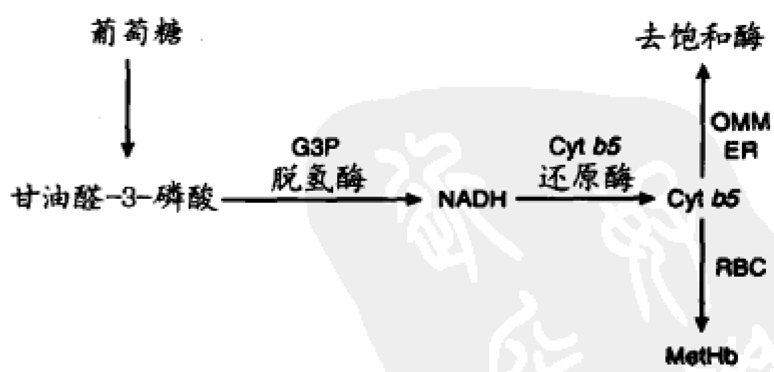



**图172-1** 电子转移途径。葡萄糖由Embden-Meyerhof无氧途径分解产生的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)是细胞色素$b_5$还原型的生理性辅因子,利用NADH/细胞色素$b_5$还原酶向细胞色素$b_5$转移2个电子。在RBC中这些电子转移给高铁血红蛋白(MetHb);在线粒体膜外层(OMM)和内质网(ER),这些电子又转移给硬脂酰辅酶A去饱和酶。G3P=甘油醛-3-磷酸;Cyt $b_5$=细胞色素$b_5$。

## 高铁血红蛋白血症类型

### 获得性高铁血红蛋白血症

高铁血红蛋白血症的最常见类型是获得性即急性中毒性高铁血红蛋白血症，一般是由可使高铁血红蛋白形成增多的药物和其他化学品引起的（表172-1）。高铁血红蛋白血症也可能是药物过量引起的，但常规剂量时也能发生，特别是细胞色素 $b_5R$ 部分缺乏致使高铁血红蛋白还原障碍时。婴儿对此尤为易感，因为它们的红细胞细胞色素 $b_5R$ 活力正常就只有成人活力的50%～60%。有一种能引起显症性高铁血红蛋白血症的情况是婴儿所用配方以井水稀释，而井水已有硝酸盐污染。婴儿腹泻类病变虽未遭遇毒素，也能发生高铁血红蛋白血症。成人高铁血红蛋白血症常以急性呼吸困难和发绀出现，故常以此误作肺栓塞；易感者接触相应药物亦可发生。局部麻醉剂如苯佐卡因（benzocaine）是急性中毒性高铁血红蛋白血症的常见原因。如检查未发现血液缺氧，即应想到高铁血红蛋白血症。这些人常为细胞色素 $b_5R$ 缺乏杂合子，应用亚甲蓝即可迅速收效。

## 先天性高铁血红蛋白血症

### Ⅰ型细胞色素 $b_5R$ 缺乏

先天性高铁血红蛋白血症的最常见类型是Ⅰ型

**表 172-1**

**与高铁血红蛋白有关的药物和化学品**

| 药物 | 化学品 |
|---|---|
| 对乙酰氨基酚（硝基苯衍生物） | 乙酰苯胺 |
|  | 苯胺染料 |
| 苯佐卡因 | 一氧化氮 |
| 氨苯砜 | 亚硝酸盐 |
| 氟他胺 | 亚硝酸异戊酯 |
| 甲氧氯普胺 | 亚硝酸异丁酯 |
| 硝酸甘油 | 硝酸钠（细菌作用转化为亚硝酸盐） |
| 非那西汀 |  |
| 非那匹啶 | 硝基苯/硝基苯甲酯 |
| 伯氨喹 | 硝基乙烷（脱除指甲油） |
| 磺胺甲噁唑 | 硝基呋喃 |
|  | 4－氨基联苯 |
|  | 百草枯/利谷隆 |

**表 172-2**

**高铁血红蛋白血症类型**

**获得性高铁血红蛋白血症**
- 药物或化学品
- 早产婴儿及婴儿腹泻

**先天性高铁血红蛋白血症**
- 常染色体隐性
  - 细胞色素 $b_5$ 还原酶缺乏
  - 细胞色素 $b_5$ 缺乏
- 常染色体显性
  - 血红蛋白M病

细胞色素 $b_5R$ 缺乏，为常染色体隐性遗传（表172-2）。患者因缺乏细胞色素 $b_5R$，对以生理速率不断产生的高铁血红蛋白，还原能力减低，细胞色素 $b_5R$ 与NADH一起，促使正常人类红细胞中高铁血红蛋白还原。细胞色素 $b_5R$ 是结构性表达的酶，产生多种转录物的单基因产物。

酶缺乏性先天性高铁血红蛋白血症大多是Ⅰ型，即细胞色素 $b_5R$ 缺乏只限于红细胞。Ⅰ型细胞色素 $b_5R$ 缺乏见于世界各地，在某些人口如阿萨巴斯卡（加拿大）印第安人（Athabascan Indians）、纳瓦霍（美）印第安人（Navajo Indians）、西伯利亚雅库茨克土著居民（Yakutsk natives of Siberia）中，有地域性集中现象。但在其他种群中是散发性的。

**纯合子**（homozygotes）及**复合性杂合子**（compound heterzygotes）的高铁血红蛋白浓度可达10%～35%，而有紫绀（cyanosis）出现（发绀），但一般皆无症状，即使浓度高至40%。有些病人反映有头痛和易疲劳的症状。但预期寿命不致缩短，女性也能正常妊娠。有时血红蛋白有明显代偿性增高（红细胞增多症）。紫绀虽只存在美容问题，但亚甲蓝及抗坏血酸治疗有效，二者都能促使高铁血红蛋白另途还原（NADPH依赖性还原酶）。

**杂合子**（heterozygotes）红细胞中细胞色素 $b_5R$ 活力约为正常的50%。这样的酶活力在正常情况下足以使高铁血红蛋白保持正常水平，但氧化应激时红细胞还原高铁血红蛋白即感力绌，故有显症性高铁血红蛋白血症发生。

### Ⅱ型细胞色素 $b_5R$ 缺乏

酶缺乏性先天性高铁血红蛋白血症病例中，10%～15%为Ⅱ型，即各型细胞中的细胞色素 $b_5R$ 普遍缺乏，散见于世界各地。主要症状是发绀，精神发育滞

后,发育高度迟延。预期寿命也大为缩短。像Ⅰ型细胞色素 $b_5R$ 缺乏一样,亚甲蓝及抗坏血酸治疗发绀也有效,但除非出于美容需要,实无必要,因为它对神经系统改变并无矫治功效。羊膜细胞所含细胞色素 $b_5R$ 活力即甚易测定,故纯合子细胞色素 $b_5R$ 缺乏的出生前诊断是不难求得的。

由于细胞色素 $b_5R$ 酶是由一个基因编码的,而细胞色素 $b_5R$ 缺乏却有二型,为此提出的解释是:Ⅰ型的异常基因产物是以正常速度产生的,但不稳定,因此只累及不能合成蛋白的成熟 RBC;反之,如因突变致使酶灭活或产生不足,则细胞色素 $b_5R$ 缺乏就是普遍性的(Ⅱ型)。

**细胞色素 $b_5$ 缺乏**

细胞色素 $b_5$ 缺乏为罕见病变,也能引起先天性高铁血红蛋白血症。迄今细胞色素 $b_5$ 缺乏,还只1例得到充分证实,而细胞色素 $b_5R$ 缺乏则已报道500例以上。

**血红蛋白 M 病**

血红蛋白 M 病也能引起先天性高铁血红蛋白血症,但它是常染色体显性遗传,据此即可与细胞色素 $b_5R$ 缺乏及细胞色素 $b_5$ 缺乏鉴别。α-,β-,γ-珠蛋白的基因突变皆有报道,大多都是发生酪氨酸取代,即与血红素铁原子结合的近端或远端组氨酸残基为酪氨酸所取代。它使铁稳定在氧化形式,不能被内源性酶机制及还原剂(如亚甲蓝)还原。患者出现无症状发绀。α-珠蛋白变种时,患儿出生时即发绀;β-珠蛋白变种则要到婴儿较后期,胎儿血红蛋白已被成人血红蛋白取代时,才会发绀。γ-珠蛋白变种患儿,生后数周暂时发绀。血红蛋白 M 时 RBC 形态一般正常,常规血红蛋白电泳也未必能被检出,可能须在专门实验室进行严格规范的检查。尚无有效治疗,但亦无需论治。

### 鉴别诊断

鉴别高铁血红蛋白血症的遗传型,须进行生化检验,并从家系进行分析。由于是显性遗传,因此如果有连续世代发绀,即提示血红蛋白 M 病,如情况正常,而疑有同胞手足受累,则可能是常染色体隐性的细胞色素 $b_5$ 或细胞色素 $b_5R$ 缺乏。取血与少量亚甲蓝孵育,也能区分细胞色素 $b_5R$ 与血红蛋白 M 病,因为细胞色素 $b_5R$ 缺乏时,此举可使高铁血红蛋白经另途迅速还原,而血红蛋白 M 病则无此改变。鉴别细胞色素 $b_5$ 与细胞色素 $b_5R$ 缺乏,则须测定细胞色素 $b_5$ 量及细胞色素 $b_5R$ 活力。

### 高铁血红蛋白血症的诊断

动脉血氧分压正常而出现发绀,皮肤呈青灰色,临床即可疑为高铁血红蛋白血症。其他临床症状一般只见于急性中毒性(获得性)高铁血红蛋白血症时,主要如头痛,疲劳,呼吸困难,嗜睡等。高铁血红蛋白水平增加,影响向组织输氧时,还可出现呼吸抑制,意识改变,休克,癫痫发作,甚至死亡。高铁血红蛋白绝对水平 >1.5 g/dL(相当于 10% ~15% 高铁血红蛋白量)时临床即可发绀。高铁血红蛋白测定以血红蛋白总浓度百分数表示,因此贫血及红细胞增多者出现发绀的高铁血红蛋白百分数,可能大于或小于 10% ~15%。

硫化血红蛋白(sulfhemoglobin)的绝对浓度 >0.3 g/dL 时临床也会出现发绀。硫化血红蛋白是一种吸光谱(absorption spectrum)不同的复杂色素,通常是中毒性高铁血红蛋白血症时,由高铁血红蛋白降解产生的。但临床更常见的情况是脱氧血红蛋白水平 >4 g/dL时由不饱和氧合血红蛋白(oxyhemoglobin)引起的发绀。

高铁血红蛋白血症时的血液为黑红色,或为典型可可色,加氧也不能使颜色改变。高铁血红蛋白血症时,脉氧计(pulse oximeter)不能准确监测氧饱和度。实验室诊断高铁血红蛋白血症,须做吸光谱分析。注意须以新鲜血样送检,因为储存可使高铁血红蛋白水平增高。高铁血红蛋白的吸光峰值在 631 nm。通常用于测试高铁血红蛋白的微控固定波长血氧饱和仪(microprocessor-controlled, fixed-wavelength co-oximeter)把 630 nm 范围内所有读数都看作高铁血红蛋白,因此如有其他色素,就会得出假阳性结果,包括硫化血红蛋白和亚甲蓝。因此为求得特异诊断和准确定量,高铁血红蛋白血症应以分光光度法(spectrophotometry)证实。

### 治疗

获得性即中毒性高铁血红蛋白血症病人,应停用

病因药物。如有症状,常为蓄意或意外过量所致,或为服用毒素,应给予特异治疗。亚甲蓝 1～2 mg/kg 5 分钟给予,为 NADPH 还原酶依赖性途径还原高铁血红蛋白提供人工电子受体。收效很快,1 小时后还可重复用药,但多无必要。注意防止过量,因为累计大量( >7 mg/kg)已有发生胸痛,呼吸困难和溶血的报道。不要用血氧饱和度仪随访高铁血红蛋白水平,因为它不能区分亚甲蓝和高铁血红蛋白。G-6-PD 缺乏病人不可用亚甲蓝,但可用抗坏血酸。严重病例有以高压氧和换血疗法治疗收效的罕见案例报道。

Ⅰ型和Ⅱ型细胞色素 $b_5R$ 缺乏病人的发绀,只是出于美容需要才需论治。治疗选项有亚甲蓝口服每日 100～300 mg,或抗坏血酸每日 300～1000 mg,分次服用,但此疗法有发生肾结石的记载。核黄素每日20～30 mg,也能收效。对Ⅱ型细胞色素 $b_5R$ 缺乏相关的神经性病变,目前尚无疗法。血红蛋白 M 所致高铁血红蛋白血症,亦无疗法,好在病人并无症状,故亦无需治疗。

## 突变型血红蛋白及先天性红细胞酶缺乏所致红细胞增多症

红细胞增多症(polycythemia or erythrocytosis)是一组以 RBC 总量增多为特征的病因不同的病变(第 176 章)。红细胞绝对增多有原发和继发之分,前者是造血祖细胞的内在缺陷,后者更常见,为外部因素特别是红细胞生成素(erythropoietin)对正常造血祖细胞的刺激所致。红细胞增多症大多是获得性,但也有些是先天性的。

### 原发性家族性和先天性红细胞增多症

原发性家族性和先天性红细胞增多症(PFCP)(即家族性红细胞增多症)的特征是:RBC 总量增高,白细胞及血小板计数正常,在克隆生成性培养血清中红系祖细胞对红细胞生成素(EPO)敏感,血清 EPO 水平减低,血红蛋白氧亲和性正常,不向白血病发展,一般为常染色体显性遗传。在某些家族中,PFCP 的分子基础是 EPO 受体(*EPOR*)基因不同程度的功能增益性突变。*EPOR* 基因与配基结合后,未作下调,使得表达这些异常受体的细胞增生亢进。但在多数 PFCP 家族中,PFCP 表型并未与 *EPOR* 基因连锁,因此确切病因仍未明了。

### 家族性先天性继发性红细胞增多症

#### 氧亲和性增加的突变型血红蛋白

氧亲和性增加的突变型血红蛋白,是先天性红细胞增多症的罕见病因。α－和 β－珠蛋白基因突变,能引起常染色体显性红细胞增多症。已报道变种 50 种以上,皆以血红蛋白氧亲和性增高为特征。血红蛋白四聚体在蛋白四级构象的 R(relaxed 弛缓;完全氧合血红蛋白)和 T(tense,紧张;完全脱氧血红蛋白)状态间波动,需要珠蛋白亚单位的协同互动。突变破坏 R 和 T 状态的平衡,就使氧亲和性发生改变。很多氧亲和性增高的突变型,位于血红蛋白的 $\alpha_1/\beta_2$ 界面。有些突变型干扰 2,3－二磷酸甘油(2,3-BPG)与血红蛋白结合,有些突变则是在珠蛋白亚单位 C 端有一氨基酸取代,干扰血红蛋白结合。氧亲和性改变和 $P_{50}$减低对功能的影响是使氧饱和曲线偏移(图 172-2)。其结果是对外周组织的氧发送量减少和代偿性红细胞增多。遗传到这些突变的人一般都无症状,因为代偿性红细胞增多已能保证对组织的供氧。不难想见,遗传到α－珠蛋白变种的人,出生时血红蛋白水平增高,而遗传到 β－珠蛋白变种的人,则在婴儿后期胎儿血红蛋白($\alpha_2\gamma_2$)已为成人血红蛋白($\alpha_2\beta_2$)基本取代时,即能检出异常。

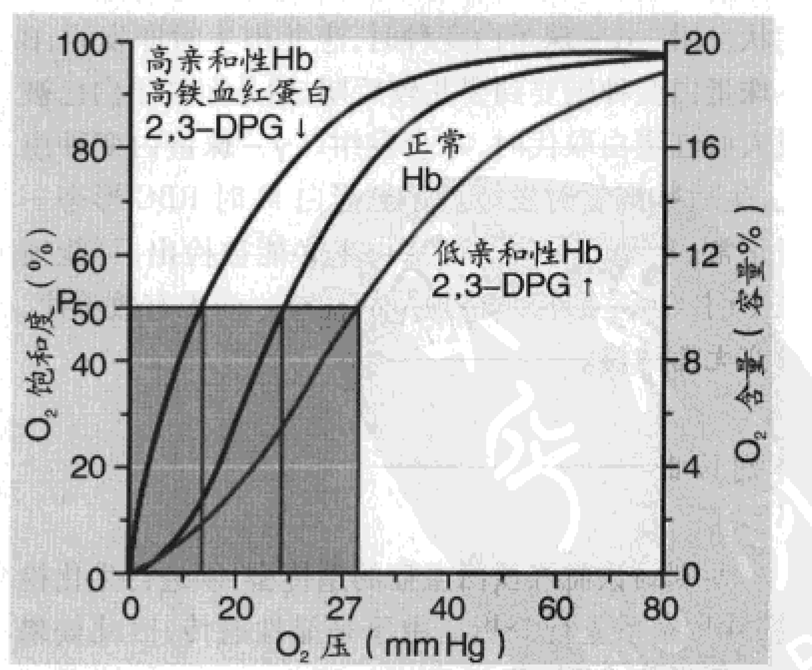



**图 172-2** 血红蛋白(Hb)氧解离曲线。突变型血红蛋白氧亲和性增高或 2,3-二磷酸甘油酸(2,3-BPD,旧作 2,3-DPG)减低,$P_{50}$减低时,曲线左移;而血红蛋白亲和性减低或 2,3-BPG 水平增高时,曲线右移。$P_{50}$正常值为 27 mmHg。

**2,3-二磷酸甘油酸缺乏**

先天性继发性红细胞增多症有一罕见病因,即家族性2,3-BPG(原作2,3-DPG)缺乏,为RBC二磷酸甘油酸变位酶(bisphosphoglyceromutase)缺乏所致。RBC内2,3-BPG浓度增高时,与血红蛋白结合,产生的变构效应使血红蛋白构象发生改变,而使其与氧的结合能力受到影响。2,3-BPG水平减低时,血红蛋白氧解离曲线左移,血红蛋白对氧的亲和性增加,向外周组织释放的氧量减少,故有代偿性红细胞增多。已报道缺乏有常染色体显性和常染色体隐性两种。但有些杂合子无红细胞增多现象。

疑为先天性继发性红细胞增多的病人,实验室初步筛查最好是测定血红蛋白氧解离动态。$P_{50}$减低即提示突变型血红蛋白。与遗传到不稳定性血红蛋白时不同,遗传到高氧亲和力血红蛋白突变型时,RBC形态是正常的。但要明确界定突变型珠蛋白,尚须专门分析技术,排查血红蛋白突变型后,可取新鲜血样检查红细胞2,3-BPG是否减低。如发现2,3-BPG缺乏,应再测定二磷酸甘油酸变位酶活力。由于这种缺陷有时是以常染色体隐性方式遗传的,因此不一定有家族史。

### $P_{50}$和氧饱和度正常的先天性高红细胞生成素状态

先天性高Epo状态而$P_{50}$及氧饱和度正常是异源性病变。目前了解最多的是俄国少数民族中的一种常染色体隐性红细胞增多症,即楚瓦什红细胞增多症(Chuvash polycythemia)。患者成千上万,似为常染色体隐性遗传。原因是von Hippel-Lindau(*VHL*)基因突变造成氧感知性EPO生成途径缺陷。这种突变影响*VHL*与转录因子HIF-1的α-亚单位互动,很多调控缺氧的基因是受其调节的。*VHL*突变使HIF-1α降解减少,故下游靶基因(包括EPO)表达增多。从先天性红细胞增多但无其他von Hippel-Lindau综合征特征的患儿中,已发现其他*VHL*突变。

## 伴有溶血性贫血的血红蛋白突变型:不稳定性血红蛋白

造成不稳定性血红蛋白(unstable hemoglobin)的珠蛋白突变型,已报道约100种。突变影响血红素的结合能力,血红蛋白二级结构,血红蛋白疏水性互动稳定性,干扰血红蛋白内部疏水的三级结构,或因血红蛋白某一珠蛋白亚单位中1~5个氨基酸缺失而影响到血红蛋白的四级结构。

本综合征的溶血为常染色体显性表型。多数患者都有脾大。有些病人溶血极重,可能伴有血管内溶血和血红蛋白尿(hemoglobinuria)。造成不稳定性血红蛋白的α-珠蛋白突变,大多出生时即已出现。β-珠蛋白突变所致不稳定性血红蛋白,则要到胎儿血红蛋白($\alpha_2\gamma_2$)已由成人型血红蛋白($\alpha_2\beta_2$)取代时出现。β-珠蛋白突变型一般是在生后6月内发现的。还曾报道一种罕见γ-珠蛋白突变型,出生时即有溶血性贫血,但在婴儿型血红蛋白完全由血红蛋白A取代后消失。由于RBC中血红蛋白浓度几近饱和,因此构象的明显改变可能导致可溶性减低而发生沉淀。血红蛋白在RBC内的沉淀,即镜检时见到的Heinz小体。这些质地坚硬的颗粒干扰RBC的可塑性(plasticity),影响它在微循环特别是脾中的通过,造成红细胞的破坏。

血红蛋白破坏机制还涉及血红蛋白的自体氧化,由此释出的超氧化物自由基(superoxide radicals),又以其氧化损害作用而使血红蛋白分子伤害更甚。发热和很多氧化剂药物如磺胺药,都可使溶血加剧,出现急性溶血危象。感染期间。中性粒细胞产生大量氧自由基(oxygen radicals),扩散进入红细胞,更使溶血加剧,也能发生急性溶血危象。

发现红细胞中有Heinz小体,就应想到不稳定性血红蛋白所致溶血的诊断。这些包涵体经活体染剂(supravital stains)如甲基紫(methyl violet)或煌焦油蓝(brilliant cresyl blue)专门染色,即能窥悉。血红蛋白电泳诊断此病则不可靠,因为这些血红蛋白突变型中,有些电泳是正常的。确诊须做异丙醇试验(isopropanol test)或热试验(溶血产物〈hemolysate〉50℃孵育)。

## 推荐阅读

Navaro GM, Aronow HD, Militello MA, et al. Benzocain-induced methemoglobinemia: Experience from a high-colume transesophageal echocadiography laboratory. J Am Soc Echocardiogr, 2003, 16:170 – 175.
经食管超声心动检查后由苯佐卡因诱导的高铁血红蛋白血症发生率是0.115%(95%可信区间0.037 ~0.269)。

Pastore YD, Prchal JT. Classification and consequences of polycythemias (erythrocytoses). In Jelkmann W (ed). Molecular Biology and clinical Uses of Erythropoietin. Johnson City: TN, FP Graham, 2002, pp 245 – 266.
专著:《红细胞生成素的分子生物学及临床应用》中,有关先天性红细胞增多症的综述。

Prchal JT, Gregg XT. Red cell enzymopathies. In Hoffman R, Benz E (eds). Hematology: Basic Principles and Practice. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp 861 – 876.
专著:《血液病学原理及临床》中有关红细胞酶病的论述,对由此所致高铁血红蛋白血症、溶血性贫血及红细胞增多症等,论述甚详。

(王贤才 译;王小磊,范懿 校)

# 第173章
# 非溶血性正常色素正常细胞性贫血

Thomas P. Duffy

人体通过反馈机制使体内红细胞总量保持在最佳水平，即在血红蛋白需要增加时释出促使红细胞生成的激素：红细胞生成素(erythropoietin;EPO)。EPO是肾间质细胞分泌的一种糖蛋白，能对流经肾脏的红细胞中正铁血红素(hematin)的氧化状态作出反应。发生贫血时，肾内这套传感装置就会增加EPO分泌，促使骨髓红系成分加速生成。EPO使骨髓内红系前体细胞扩增、加速分化和由骨髓释出，抑制红系细胞凋亡。在EPO刺激加强的情况下，正常骨髓作出的反应是红系增生，网织红细胞释出加快。这些网织细胞残留的多核糖体网状结构能由活体染色(supravital staining)而窥悉，也是末梢血中这些年轻RBC的标志。

正常情况下，骨髓对每天由于衰老而丧失的红细胞(约占RBC总量的1%～1.5%)即以网织红细胞补偿。发生贫血时，如果骨髓能对EPO刺激作出适当反应，就应有网织红细胞的生理性喷涌而出。这种正常反应即表现为网织红细胞计数的增高，超过正常的1%～1.5%。但如贫血源出骨髓，或为EPO对骨髓刺激不足所致，就不能由网织红细胞的相应增多而使贫血得到补偿。因此这种网织红细胞缺乏性反应表明贫血是骨髓内RBC生成问题，不是末梢血中RBC丧失或破坏增多。

了解EPO反馈环和网织红细胞计数，就能进一步深入剖析贫血的病因(第159章)。贫血病人如无适度网织红细胞反应，是再生不足性贫血(hyporegenerative anemia)的特征。病因不一，包括骨髓前体细胞缺乏(干细胞或纯RBC再生障碍)，缺乏造血必需的构材(铁，维生素$B_{12}$，叶酸)，缺乏足够的EPO刺激，RBC增生和分化失常(白血病，骨髓发育不良，骨髓浸润性病变)等。再生不足性贫血的病损在骨髓内，如果血清和RBC检查(血清铁，铁结合量，维生素$B_{12}$，RBC叶酸，铁蛋白，EPO等)未能得出答案，就须由骨髓穿刺和活检作出诊断。

如果网织红细胞计数增高，对贫血病因的提示就与此相反(彩页9图173-1)。网织红细胞增多(reticulocytosis)证明是再生亢进性贫血(hyperregenerative anemia)，即骨髓能对贫血刺激作出适当反应。损害位于外周，即RBC丧失增多，如溶血所致RBC过早破坏，或为出血所致流失过多。

网织红细胞计数减低的贫血，还可由Coulter电子计数器得出的红细胞平均体积(MCV)进一步分析。小细胞性贫血(MCV <80 fL)的最常见原因是铁缺乏(第167章)。大细胞性贫血(RBC >95 fL)一般是核酸代谢失常所致，最常见原因是维生素$B_{12}$和叶酸缺乏(第175章)。RBC大小正常的正常细胞性贫血(MCV 80～95 fL)病因不一，从生成缺陷到浸润性病变都有可能。EPO减低状态也会引起正常细胞性贫血。大多数贫血的早期也是正常色素正常细胞性的，因为此时尚有病理损害出现前产生的正常RBC群体。

## 失血性贫血

出血的血液学表现决定于出血事件与测定血细胞比容(hematocrit)或血红蛋白浓度的相隔时间。急性出血后立即测定的血细胞比容是正常的，因为尚未通过血液稀释来补偿血容量的减低。急性失血的早期证据可能只有从血压和脉率的体位性改变看出。约24小时后，细胞外液进入血管内区间，容量再被扩充，才使缺陷得到矫正，但血细胞比容也随之下降，降幅与失血量平行。3～5日后，网织红细胞计数增多，这是对贫血的补偿，但是这种网织红细胞增多，可能误作溶血性贫血，因为急性失血和溶血性贫血都是网织红细胞计数增加的正常色素、正常细胞性贫血。二者的MCV都可能增高，因为网织红细胞是嗜多染性大红细胞(polychromatophilic macrocytes)，可使MCV

增加，但由溶血性贫血时RBC加速破坏的副产品，仍能对这两种贫血作出鉴别，即溶血性贫血时常有（不是都有）作为溶血标志的高胆红素血征（hyperbilirubinemia）。出血征象一般是清晰可见的，但出血进入软组织或体腔（如腹膜后出血），血液吸收时也可能出现高胆红素血征，临床表现亦易混淆，直至血肿到达表面，出现淤斑（ecchymosis）或放射线检查发现腹膜后出血，才知真相。接受抗凝治疗的病人，最易发生这种并发症。

溶血和急性出血后状态的正常色素正常细胞性贫血（normochromic, normocytic anemia）伴有白细胞增多（leukocytosis）和血小板增多（thrombocytosis），是细胞因子（cytokine）刺激骨髓内各系细胞对贫血作出的反应。

## 其他正常色素正常细胞性贫血

### 慢性肾功能障碍性贫血

慢性肾衰竭引起的贫血，是由于维持红细胞生成的反馈环中EPO生成的不断减少（第117章）。氮质血症（azotemia）与贫血程度虽无严密相关性，但当肌酐清除率（creatinine clearance）降至每分钟20～40 mL时，一般即有贫血发生。尿毒症（uremia）的代谢性损害，也使RBC寿命稍见缩短，但这对肾病时的贫血只起次要作用，因为肾病时的无并发症贫血，是可以由EPO得到矫治的。一般是在透析治疗后以依泊汀α（epoetin alfa）皮下或静脉注射每周3次的方式，补充EPO。EPO剂量开始可用150 u/kg每周3次，达到所需反应时，减至每剂50～100 u/kg。每周注射EPO一次也能收效，但须用较大剂量的重组因子（40 000 u）。现在还有一种长效EPO：达贝依泊汀（长效依泊汀，darbeepoetin），对血红蛋白的维持作用可由每周一剂延长到3周一剂。

肾衰竭病人如血清铁蛋白 < 100 mg/mL，或转铁蛋白饱和度 < 20%，静脉注射铁剂就是必不可少的辅助疗法。新型静脉注射铁剂葡萄糖酸铁钠（sodium ferric gluconate）用于这一目的已证明安全有效，是右旋糖酐铁（iron dextran）外的备择药。EPO治疗已使肾衰竭时的贫血基本消灭。

还有很多因素也能在肾衰竭时引起贫血。尿毒症时胃肠道发生的血管瘤性畸形，即可发生出血，肾衰竭时的血小板止血缺陷，可使这种出血更为加剧。血透析可使铁损失不少，叶酸能被透析，故叶酸储备亦可耗失。铝中毒能干扰铁代谢，故透析洗液中铝浓度高时，可能引起小细胞性贫血。恶性高血压时常发生微血管病，溶血尿毒综合征（hemolytic-uremic syndrome）和血栓形成性血小板减少性紫癜（thrombotic thrombocytopenic purpura）也以这种RBC损害为特征。

### 肝病贫血

RBC从骨髓释出后，胞膜由脾内巨噬细胞（macrophages）重塑，胞膜脂组分则与血浆脂蛋白一直保持着动态平衡。肝病晚期（第156章，第157章）由于脂蛋白异常不断加重，使得正常色素正常细胞性RBC不断变形成为大细胞、靶形细胞、锯齿形细胞，以及最终也是最严重期的棘红细胞。棘红细胞又由脾转化为球形红细胞（spherocytes），寿命明显缩短，因为脂类在胞膜的沉积，干扰RBC的正常可塑性即变形性（deformability）。肝病合并门脉高压时，即使膜脂并无改变，亦可因脾功能亢进而使RBC寿命缩短。

肝病时的贫血还可能由于另几项常伴有肝损伤的情况，肝病时发生的贫血，半数与此有关。乙醇以其对叶酸代谢的影响，可致巨幼细胞性贫血（megaloblastic anemia）。乙醇还能干扰线粒体血红素代谢，引起铁粒幼细胞性贫血（sideroblastic anemia）（第167章）。红系前体细胞空泡化改变（vacuolization）就反映乙醇对骨髓的这种形态学影响。乙醇代谢产物乙醛，体外试验已证明是红细胞生成的直接抑制剂。肝病时由于静脉曲张、乙醇诱发的胃炎和凝血因子合成缺陷等原因所致失血，铁缺乏也很常见。Wilson病（第224章）时铜对RBC胞膜的损害，亦可伴发溶血性贫血。

### 内分泌病与贫血

激素调节失常时的系统影响，也包括RBC的生成与寿命。甲状腺功能减退时常有正常细胞性（但有时为大细胞性）贫血，这是对代谢需求减低作出的生理反应（第239章）。甲状腺功能减退时常有子宫功能性出血（menometrorrhagia），可致缺铁性贫血。Cushing病可能有红细胞增多症（第240章），这是雄

激素对骨髓的过度刺激所致;Addison 病时 RBC 总量可能减少,但一般不会显示贫血,因为盐类皮质激素缺乏,血浆容量也会随之减低。垂体功能减退时(第237章)伴有轻度贫血;生长激素对 RBC 总量也有生长刺激作用。

无并发症糖尿病一般无贫血表现,但在本病过程中常可作为其肾并发症而发生。糖尿病性肾病早期即可因 RBC 缺乏而发生贫血。糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis)时如胰岛素治疗后出现明显低磷酸盐血症(hypophosphatemia),可能发生严重溶血。

## 干细胞衰竭与贫血

再生障碍或再生不良性贫血(aplastic/hypoplastic anemia)时干细胞缺乏,可致正常色素正常细胞(有时为轻度大细胞)性贫血,通常都是全血细胞减少(pancytopenia)的一部分,因还伴有白细胞和血小板减少(第174章)。药物、RBC 前体细胞微小病毒(parvovirus)感染以及体液或细胞免疫机制所致单纯 RBC 再生障碍,可能发生正常色素正常细胞性贫血而无网织红细胞增多。白细胞和淋巴细胞也能取代和抑制骨髓而引起正常色素正常细胞性贫血。

## 慢性病贫血

慢性病贫血(anemia of chronic disease)大多是正常色素正常细胞性 RBC 指标,其余是轻度小细胞低色素性贫血(第167章)。

## 推荐阅读

Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia. Arch Intern Med, 2002, 162: 1401 - 1408.

肾小球滤过率降至每分钟 60 mL 以下时,贫血的发生即随肾功能的恶化加剧而不断增多。

Dikow R, Schwenger V, Schomig M, et al. How should we manage anemia in patients with diabetics? Nephrol Dial Transplant, 2002, 17:67 - 72.

糖尿病时贫血大多是 EPO 生成减少所致,治疗应就此进行。

Wilkinson TJ, Warren MR. What is the prognosis of mild normocytic anaemia in older people? Intern Med J, 2003, 33:14 - 17.

老人中的轻度正常细胞性贫血如无明显病因,似为身体功能虚弱的反映,但老人寿命未必因此而缩短。

(王贵才 译;王小磊,范鳕 校)

# 第 174 章
# 再生障碍性贫血及相关病变

Hugo Castro-Malaspina
Richard J. O'Reilly

## 再生障碍性贫血

### 定义

再生障碍性贫血(aplastic anemia)是以全血细胞减少和骨髓中红、粒及巨核细胞系明显减少或匮乏为特征的造血障碍。血细胞生成(hematopoiesis)显著减少(第 159 章),表现为骨髓中粒细胞成分几近缺如,CD34 细胞和集落形成细胞缺失或数量很少。再生障碍性贫血时,造血干细胞(hematopoietic stem cells)不能增生、分化或生成成熟血细胞及其前体。这种干细胞衰竭,多数病例似为免疫机制所致,少数似为干细胞本身的获得性缺陷。

### 流行病学

西方国家再生障碍性贫血的发生率约为每年每百万人中 2 名新病例。亚洲发生率较高,曼谷和泰国农村,每年每百万人中新发病例几达 4 例。患者年龄不限,但以 15 ~30 岁青年人和 60 岁以上老人较多。男女发病例数相似。

### 病因

再生障碍性贫血可能是遗传性病变(如 Fanconi 贫血),但多数病例都是获得性的。病原因素包括药物,病毒,有机化合物,放射等(表 174-1)。但约半数以上病例病因未能确定,即使是接触某物与以后再生障碍性贫血的发生已很明确(如氯霉素),但接触者中何以只有少数人发病,现仍未详。某些或某类物质(如病毒,药物)究竟以何机制引起再生障碍性贫血,现在了解也很有限。

### 药物

群体调查已证实某些药物与再生障碍性贫血有关。药物诱导的再生障碍性贫血,最常见的病原药物是抗惊厥药,抗菌药,抗糖尿病药,利尿剂,磺胺药,抗代谢药,抗有丝分裂药,合成抗甲状腺药等(表 174-2)。还有很多药物,虽已发现与再生障碍性贫血有关,但现有资料还不是很有说服力。抗肿瘤药、抗代谢药和磺胺药的骨髓毒性都与剂量相关。有些药物则非如此,特别是氯霉素,保泰松(phenylbutazone),羟布宗(oxyphenbutazone),吲哚美辛(indomethacin),

**表 174-1**

**再生障碍性贫血病因**

| |
|---|
| **获得性** |
| 药物:抗代谢药,抗有丝分裂药,氯霉素,保泰松,磺胺药 |
| 放射 |
| 化学品:苯,溶剂,杀虫剂 |
| 病毒:非甲非乙非丙型肝炎病毒,Epstein-Barr 病毒 |
| 阵发性睡眠性血红蛋白尿 |
| 其他:妊娠,结缔组织病 |
| **遗传性** |
| Fanconi 贫血 |
| 先天性角化不良 |
| Schwachman 综合征 |
| **特发性**:50% ~65% 病例 |

**表 174-2**

**与再生障碍性贫血有关的药物**

抗肿瘤药
　抗代谢药:氟尿嘧啶,巯嘌呤,氨甲蝶呤
　烷化剂:白消安,环磷酰胺,氮芥,美法仑
胞毒性抗生素:柔红霉素,多柔比星,米托蒽醌
磺胺药及其衍生物
　抗菌类:磺胺药
　利尿类:乙酰唑胺,氯噻嗪,呋噻米
　降糖药:氯磺丙脲,甲苯磺丁脲
其他抗微生物药
　抗菌类:氯霉素,氨苯砜,β-内酰胺抗生素
　抗真菌类:两性霉素,氟胞嘧啶
　抗寄生虫类:米帕林①,氯喹,乙胺嘧啶,喹那克林①
抗炎药:保泰松,羟布宗,吲哚美辛,布洛芬,舒林酸
抗关节炎药:金盐,秋水仙碱
抗惊厥药:卡马西平,乙内酰脲类,乙琥胺,吡嘧酮(pirimidome)
镇痛药:非那西丁,水杨酰胺,阿司匹林
抗心律失常药:奎尼丁,妥卡酰胺
抗甲状腺药:卡比马唑,甲巯咪唑,甲硫嘧啶,过氯酸钾,丙硫氧嘧啶,硫氰酸钠
降压药:卡托普利,依钠普利,甲基多巴
抗组胺药:氯苯那敏,美吡拉敏,曲吡那敏
镇静剂:氯苯草,氯丙嗪,锂盐,眠尔通
抗血小板药:噻氯匹定

① 米帕林(mepacrine)与奎那克林(quinacrine)是同一药,即"阿的平"。
——译者

金盐等,再障的发生是特应性的(特异体质性)(idiosyncratic),与剂量无关。再障发生机制,现亦未详。如氯霉素既能在治疗期间对红细胞生成(erythropoiesis)产生与剂量相关的可逆性抑制,又能在治疗结束多周或多月后,对骨髓产生与剂量无关的全面抑制。

## 放射

全身急性接触放射,可致剂量相关性暂时性骨髓抑制,放射量小时抑制可逆,大量时则是永久和危及生命的影响(第 19 章)。全身照射 >700 ~ 1000 cGy 能破坏造血细胞,造成持久性再生障碍,具体情况决定于放射能和剂量率(dose rate)。剂量 >4000 cGy 时,照射处骨髓微环境即不能支持造血。长期小量接触和大面积局部照射可发生晚期永久性骨髓衰竭,如因强硬性脊椎炎(第 279 章)而接受放射治疗的病人中,再生障碍性贫血发生率增高;但日本广岛和长崎原子弹爆炸的长期幸存者中,再生障碍性贫血发生率未见增加。

## 苯和杀虫剂

苯是最先发现与再生障碍性贫血有关的有机溶剂,作用与剂量相关,慢性接触与再生障碍性贫血及白血病有关。苯及有关芳香烃的分解产物对干细胞有直接毒性作用,它们诱导生成的半抗原(hapten),还能刺激免疫反应。

## 病毒

与再生障碍性贫血有关的病毒感染,最常见的是病毒性肝炎(第 151 章,第 152 章)。明显肝炎感染后,约1% ~5% 病例发生再生障碍性贫血。虽然甲肝、乙肝、丙肝、庚肝病毒都与再生障碍性贫血有关,但都只限小量病例,大多数病例都不与这些病毒相关。虽然肝炎病毒感染能对原始造血干细胞诱导溶解,但有一部分肝炎后再障病例在免疫抑制疗法下,能使再障缓解,提示感染诱导的免疫反应可能也有一定作用。

幼儿急疹(exanthema subitum)病原微小病毒 B19(parvovirus B19),可使已有球形细胞性贫血和血红蛋白病的患者红细胞系再生障碍。病毒感染红系祖细胞,并使之溶解。如不能诱导充分抗体反应,感染即为持续性。Epstein-Barr 病毒(EB 病毒)所致传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis)(第 371 章),偶亦与再生障碍性贫血有关,但多数病例的血细胞计数常能自动恢复。新生儿和免疫功能削弱宿主的巨细胞病毒(CMV)感染,常引起中性粒细胞和血小板缺乏(第 370 章)。CMV 还与骨髓衰竭有关,特别是接受骨髓移植者。有证据提示某些 CMV 株能感染骨髓基质细胞(stromal cells),而造血细胞生长是赖其支持的,故可诱导继发性再生障碍。人类免疫缺陷病毒(HIV)也能抑制红细胞生成(第 409 章)。

## 妊娠

妇女在妊娠期间发生再生障碍性贫血,已有案例报道证实。有些病例在妊娠自然或提早终止后,再障

消失，但在以后妊娠时又会复发。妊娠与再生障碍性贫血的因果关系及发生机制现仍未详。

## 阵发性睡眠性血红蛋白尿

阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）（第 169 章）是 *PIG-A* 基因获得性突变引起的克隆病，患者部分或完全不能产生 CD55、CD59 等膜蛋白附着所需的糖基磷脂酰肌醇（GPI）锚（glycosyl-phosphatidyl inositol anchor）。再生障碍性贫血可能是 PNH 的初期血液学表现。另一方面，再生障碍性贫血病人也可在免疫抑制治疗后数月至数年，出现 PNH。以上临床观察和实验室研究说明：PNH 克隆能在正常干细胞缺失的骨髓中扩增。有再生障碍性贫血征象的病人如有血栓形成史和溶血迹象，即提示 PNH。但诊断可能很难，因为循环中 PNH 细胞所占比例可能太小，不能由 Ham 试验检出，利用抗细胞表面蛋白如 CD55 和 CD59 抗体的细胞计数有助于诊断。

## 其他获得性病因

嗜酸粒细胞性筋膜炎（eosinophilic fasciitis）是一种罕见结缔组织病（第 463 章），特征是皮肤和皮下组织的疼痛性肿胀和硬结，已发现与再生障碍性贫血有关。此时的骨髓功能抑制，估计是抗体引起的。系统性红斑狼疮（SLE）病人中，有少数自发性再生障碍性贫血的病例报道，可能也是类似机制引起的（第 280 章）。但是 SLE 和其他自身免疫病时常以抗炎药和金剂治疗，而这些药是与再生障碍性贫血相关的，因此 SLE 在酿成继发性再障中的独立作用，仍不能肯定。接受同种干细胞移植（第 166 章）的病人，可因移植物抗宿主病（GvHD）而引起骨髓严重抑制。先天性或获得性免疫缺陷（第 267 章）和同种器官移植受体中，也有少数病例的再生障碍性贫血得到证实，这些人植入了由未经照射处理的血制品或同种移植物衍生的 HLA 错配性 T 细胞。有些免疫系统病变如胸腺瘤，X 连锁淋巴增生性病变，$T_\gamma$ 淋巴细胞增生等，也伴有骨髓衰竭。罕见情况下，再生障碍性贫血可以出现在急性白血病之前，而后者与再生障碍性贫血很难区分。

## 病理

早年临床观察提示获得性再生障碍性贫血的发病机制主要有二，即干细胞本身的获得性缺陷和免疫抑制机制。同系移植（syngeneic transplants）治疗再生障碍性贫血，约 40% ~50% 能获得血液学重建，无需在移植前先进行免疫抑制，这与孤立性干细胞缺陷的观点是符合的。但是另一方面，还有另 50% ~ 60% 同系移植受体，移植物未能成活，如在二次移植前先进行充分免疫抑制，也能获得血液学重建，这又强烈提示此病是免疫机制引起的。这种观点还从以下情况中得到进一步证实，即在免疫抑制调理或抗胸腺细胞球蛋白（ATG）及环孢菌素处理后，接受同系骨髓移植病人的自身恢复已经得到证实。不仅如此，还有约 25% 再生障碍性贫血病人，由免疫抑制疗法获得治愈，提示有些病人是孤立性可逆性免疫缺陷使得健康造血干细胞数量减少而致病的。另一方面，还观察到约 20% ~30% 再生障碍性贫血病人，在以 ATG 及环孢菌素治疗后造血功能部分恢复（少数完全恢复），但在免疫抑制疗法完成数月至数年后，发生PNH（10% ~13%）或骨髓增生异常综合征（10% ~15%）的克隆性疾病，提示这些病人发生再生障碍性贫血是对原有异常造血干细胞作出的免疫反应，或者是这些异常造血干细胞更易在免疫抑制疗法后恢复。

体外研究证明获得性再生障碍性贫血时的全血细胞减少，是由于早期造血干细胞的数量减少，这是从克隆形成细胞检查、长期骨髓培养和骨髓细胞 CD34 抗原表达定量等得到证实的。干细胞缺乏是病人自身 T 细胞的胞毒和抑制作用所致，但是引起这种病理性免疫反应的抗原性质和激起这种异常反应的内在机制，现仍未详。体外研究还证明，相当一部分再生障碍性贫血病人来自血液和骨髓的活化胞毒性 T 细胞，造成干细胞死亡（Fas 介导），同时由于 TH 1 细胞因子产生过多，特别是干扰素-γ 和肿瘤坏死因子 β，也使造血祖细胞受到抑制。而在免疫抑制疗法收效的病人中，这些抑制集落和干扰素-γ 产生的 T 细胞，就不再能由骨髓检出。

## 临床表现

再生障碍性贫血的最常见现实表现是贫血和血小板减少,出现进行性虚弱,疲困,头痛,劳力性呼吸困难,淤点,淤斑,鼻出血,子宫不规则出血(metrorrhagias),牙龈出血等症候。但中性粒细胞缺乏虽极重,感染却很少是现实症状。查体最常见的体征是皮肤、结膜苍白和出血症候(瘀点,瘀斑,牙龈出血等)。贫血严重时,可有心率加速及与血流增加有关的心杂音。肝脾大及淋巴结肿大的缺如,也是引人瞩目的。

## 诊断

### 诊断性检查

全血细胞减少病人如为正常色素正常细胞性(或轻度大细胞性)的无再生迹象贫血;血小板减少但大小仍正常;以及中性粒细胞减少而白细胞分类中无异常细胞发现,就应想到再生障碍性贫血。网织红细胞计数(reticulocyte count)绝对值减低,因为贫血是红细胞生成减少或缺失引起的。确诊须由骨髓形态学和细胞遗传学检查证实。

骨髓的典型改变是见到无数针刺样物,脂肪间隙空虚,造血细胞稀少(彩页9图174-1)。细胞成分过少(hypocellularity)是由于巨核细胞、粒细胞及红系细胞大为减少。淋巴细胞、浆细胞和肥大细胞则相对增多,严重时可占细胞成分的65%以上。虽然红系细胞可呈巨幼细胞性改变,但骨髓细胞成分的形态学表现一般还是正常的。如有明显发育异常征象,则更利于细胞减少性骨髓增生异常(hypocellular myelodysplasia)(第182章)的诊断。有时由于孤立性造血灶区(热点)的存在,细胞构成也可能是正常的。骨髓活检对细胞构成的评估更为真切,而且能检查瘤细胞,多毛细胞(hairy cells)和纤维化。细胞遗传学检查对再生障碍性贫血和骨髓发育不良的鉴别甚为重要,如有克隆性染色体异常,有利于骨髓发育不良的诊断,但核型正常不能排除此症的存在。

乳酸脱氢酶和血清结合珠蛋白水平,Ham试验,以及利用抗GPI连锁蛋白抗体的末梢血细胞流式检测分析,可用于PNH的诊断和排除(第169章)。年轻病人无论有无双环氧丁烷(diepoxybutane),都应进行骨髓细胞的细胞遗传学检查,因为Fanconi贫血病人未必都有家族史和该病的其他临床症候。

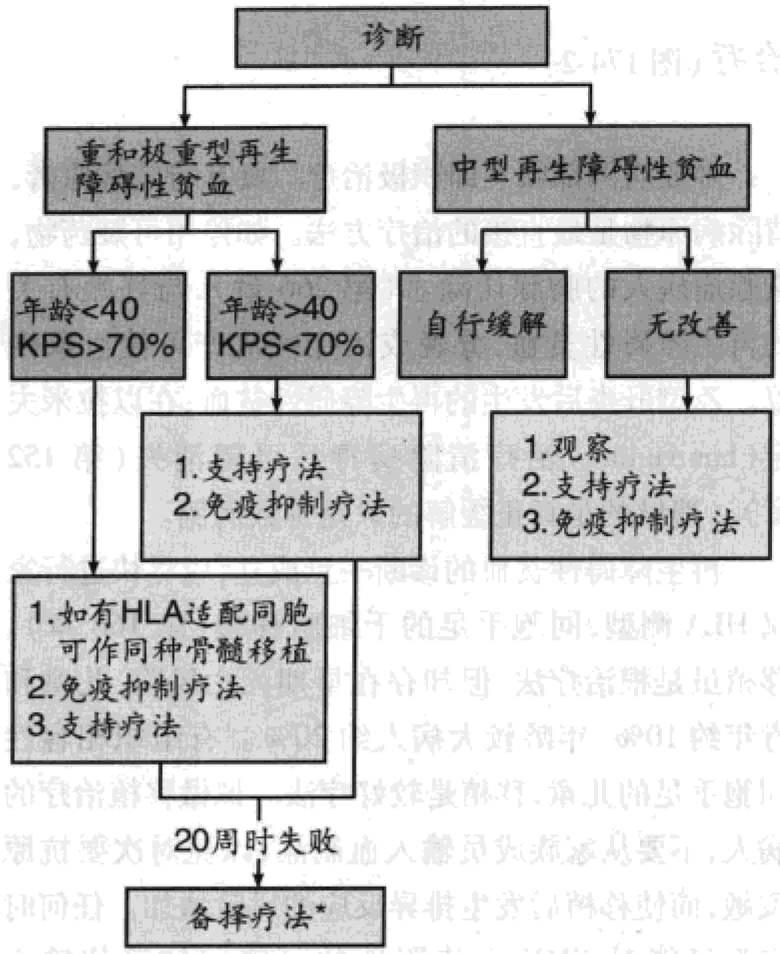



图174-2 再生障碍性贫血的处理。KPS = Karnofsky 功能状态积分。 *备择疗法包括第二疗程免疫抑制疗法和年龄较大病人的适配亲缘供体同种干细胞移植,年龄较小和较大病人如免疫抑制疗法无效,血小板严重减少且血小板输入无效,亦可由非亲缘供体或部分适配的亲缘供体进行同种干细胞移植。

## 鉴别诊断

再生障碍性贫血可以根据全血细胞减少程度,分为中度,重度,极重度。再生障碍性贫血须符合以下两项以上条件:中性粒细胞数<500/mL,血小板<20 000/mL,网织红细胞数<20 000/mL。这些病人诊断后如治疗只限于支持疗法,2年内死亡风险是80%。极重型除以上条件外,还有中性粒细胞数<200/mL,此型预后最差,免疫抑制疗法收效率和存活率更低。细胞减少程度较轻(中性粒细胞>500/mL,血小板>20 000/mL,网织红细胞>20 000/mL)的病例,为中型再生障碍性贫血。

## 治疗（图 174-2）

多数病例都须立即积极治疗。疑有特定病原者，清除病原物是最直接的治疗方法。如停用可疑药物，胸腺瘤病人的胸腺切除术（第 266 章），与妊娠有关的再生障碍性贫血，分娩或治疗性流产可使血象恢复。乙型肝炎后发生的再生障碍性贫血，在以拉米夫定（lamivudine）治疗清除病毒后可望消失（第 152 章）。遗憾的是真正缓解的只是少数病例。

再生障碍性贫血的诊断一旦成立，应尽快进行家属 HLA 测型，同胞手足的干细胞移植（第 166 章）。移植虽是根治疗法，但却存在早期死亡风险，儿童和青年约 10%，年龄较大病人约 20%。有组织相容性同胞手足的儿童，移植是较好疗法。拟做移植治疗的病人，不要从家族成员输入血制品，以免对次要抗原致敏，而使移植后发生排异反应的风险增加。任何时候都只能对 CMV 血清阴性的可能移植受体输入 CMV 阴性的血制品，以减少移植后 CMV 感染的发生率。诊断期间和从诊断到免疫抑制疗法及同种移植收效前的这段时间里，支持疗法仍不可少，包括精心安排的红细胞和血小板输入，胃肠道外抗微生物药积极治疗感染等。

免疫抑制是再生障碍性贫血病人最常用的治疗，因为只有约 25% ~30% 病人有组织相容性同胞手足。年龄较大的成年病人，免疫抑制疗法和同种干细胞移植的选择有时颇难，因为二者短期和长期并发症是不同的。免疫抑制疗法的早期死亡低（<10%），但客观存在不是根治疗法，复发风险 30% ~50%，发生骨髓增生异常综合征及 PNH 的概率是 20% ~30%。

## 免疫抑制疗法

无组织相容性同胞手足和年逾四旬的再生障碍性贫血病人，单用 ATG 或环孢菌素合用，是首选免疫抑制疗法。前瞻性研究证明 ATG 与环孢菌素合用，比单用 ATG 治疗收效率高（60% ~80% 对 40% ~60%），显效也更快（中位数时间 60 日对 80 日），但在复发率、继发克隆病和存活率上则相似。❶极重型和重型再生障碍性贫血，推荐 ATG + 环孢菌素联合疗法，而中度再生障碍性贫血常单以 ATG 治疗。

免疫抑制疗法何以对再生障碍性贫血有效，此中机制现仍未详。获准上市的 ATG 制品，含有经人胸腺细胞或胸导管淋巴细胞免疫的马或家兔超免疫血清的提纯和浓缩 IgG。这些抗体可以清除异常 T 细胞克隆。环孢菌素诱导免疫抑制是以其对 T 细胞活化 1 期的抑制作用。免疫抑制疗效出现慢并为进行性，可能要用药 12 周后才能见到效果。有效率和治后存活率与病情轻重平行，最重型收效率较低。

免疫抑制治疗有效的 60% ~80% 病例中，血细胞完全和持久恢复的约 20% ~30%，另外 50% ~70% 病例部分有效，血小板计数 >20 000/mL，中性粒细胞计数 >500/mL，须赖输血维持。免疫抑制治疗有效者中，约 10% ~40% 须以环孢菌素进行长期免疫抑制，以保持适当血细胞计数。

约 20% ~40% 病例在 ATG + 环孢菌素联合免疫抑制疗法第一疗程中未有效验，改用家兔 ATG + 环孢菌素再进行第二疗程治疗，约 75% 病例可望收效。同样，免疫抑制疗法初治有效的病例，30% ~50% 以后复发，特别是只收到部分疗效的病例。再以免疫抑制疗法复治第二疗程，再次有效的病例也在 50% ~70% 以上。

总的说来，初治疗效如何，是提示最终转归的重要线索。达到完全缓解的病例，无事件存活率 90%。反之，部分有效和复发病例，5 年存活率只约 50% ~60%。

免疫抑制疗法的主要长期并发症是明显的骨髓增生异常综合征及 PNH，约 20% ~30% 病例在治疗多月至多年后出现，只收到部分疗效的病例中常见得多。ATG 治疗继发实体肿瘤的较多，发生率与再生障碍性贫血和同种细胞移植准备疗法中包含照射的病例相似。以更严格免疫抑制疗法治疗的病人，实体肿瘤发生率是否增加，仍待阐明。

一项前瞻性随机试验证明：常规疗程 ATG + 环孢菌素，疗效优于环磷酰胺，后者发生中毒、真菌感染和死亡的较多。❶极大量皮质类固醇（10 ~20 mg/kg）虽对小部分再生障碍性贫血病例有效，但鉴于激素治疗的副作用，同时 ATG + 环孢菌素的疗效又更好，因此已不再用作单药治疗。雄激素治疗对再生障碍性贫血病人无益。

## 同种干细胞移植

由HLA适配同胞手足的同种干细胞移植,是再生障碍性贫血的根治疗法(第166章)。遗憾的是只有少数病人有此机遇,因为有HLA适配同胞的病人,只约25%~30%。移植存活率现已达70%~90%,反映对移植相关并发症特别是移植物衰竭和GvHD处理水平的提高。早期报道单以环磷酰胺准备移植的多次输血病人中,发生移植物衰竭的20%~30%,而过去未作过输血的病人,发生移植物衰竭的风险<5%。以后在探索减少致敏病人移植物衰竭发生率中,在环磷酰胺之外,又增加包括全淋巴照射(total lymphoid irradiation)的几种方法。这些疗法虽使移植物衰竭的发生率减低,但患者的长期存活率并未提高,因为与移植有关的发病率和死亡率也随之增加了。

现在认为再生障碍性贫血病人同种移植的常规处理包括移植前大剂量环磷酰胺+ATG免疫抑制和移植后环孢菌素+氨甲蝶呤免疫抑制预防GvHD。经此处理,由HLA适配同胞手足提供的骨髓移植,发生移植物衰竭的少(<5%),Ⅲ/Ⅳ度急性GvHD发生率30%~50%,移植后2年的长期存活率高达90%。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)启动末梢血干细胞移植(granulocyte-colony stimulating factor mobilized peripheral blood stem cell transplants)疗效如何,尚未在再生障碍性贫血病人中作过评估。

没有组织相容性同胞手足,免疫抑制疗法失败,以及血小板输入无效的再生障碍性贫血病人,接受单个HLA基因不适配的亲缘供体或HLA适配的非亲缘供体骨髓或末梢血干细胞移植,是可以允许的。当然,由这些供体提供的移植物,发生急或慢性GvHD较多,移植物相关并发症的发生率也较高。因此,达到一般报道中存活率水平(30%~50%)的,也不如HLA适配同胞移植时。虽然如此,仍比支持疗法中难治性时要好。由于选用毒性较小的准备疗法,并通过高分辨度DNA基因HLA分型更好选择供体,非亲缘供体移植的转归也已改善。现在接受非亲缘适配移植物的再障儿童,无病存活率已接近适配同胞移植时水平。

## 支持疗法

鉴于短期和长期并发症的存在,红细胞和血小板输入都要慎重。要对出血风险精心评估,只有当血小板计数<10 000/mL,或血小板计数虽较高但已有活动性出血发生时,才可输入血小板(第165章)。发生致敏前,一般都用混合供体血小板(pooled donor platelets)。最好开始就用单一供体血小板,以减少致敏风险,但实际上很难做到这样。血小板输入治疗无效,是长期输注支持的大问题,这样的病人可能要输入HLA相容性血小板。行经妇女应给予抑制量口服避孕剂,以防严重失血。

血红蛋白<7 g/dL,还应输入浓集红细胞(packed red cells)。年龄较小的病人,对较低水平的血红蛋白可能尚能耐受,但年龄较大的病人,阈界较高时可能就须输血。为减少致敏,浓集红细胞应滤过,以清除白细胞和血小板。长期输注红细胞,将继发血色病(secondary hematochromatosis),因为每单位输注含铁200~250 mg。故应注意监测血清铁蛋白(ferritin),铁负荷过重时应以去铁胺(deferoxamine)螯合治疗(第235章)。

发生脓毒症及其他严重细菌或真菌感染的再生障碍性贫血病人,须注射抗菌和抗真菌药,严加治疗(第298章)。只有在真菌或细菌感染已证实为对一线抗菌或抗真菌治疗耐药的微生物所致时,才须输入白细胞。中性粒细胞缺乏病人如不发热,预防性应用抗生素即无功效,徒使耐药菌株增多。

免疫抑制疗法的一个常见缺陷是血细胞计数要待ATG治疗12~16周后才见恢复。由此造成的早期相当死亡率,一般都是感染所致。造血生长因子特别是G-CSF,能促使中性粒细胞严重缺乏者更快恢复。但如再生障碍性贫血病人已得到G-CSF长期支持,则伴有克隆性染色体异常的骨髓增生异常综合征的长期发生率就会增高。

重组造血生长因子用作一线治疗时,只有少数病例的血细胞特别是中性粒细胞计数得到改善,而且这种增加完全依靠残余造血祖细胞的存在,因此中性粒细胞极度缺乏(<200/mL)的病例,生长因子很少有效。即使收到效果,停用生长因子后细胞计数仍会恢

复治前水平。

## 预后和治疗建议

再生障碍性贫血的全血细胞减少是进行性和危及生命的。诊断时的预后与中性粒细胞缺乏程度密切相关。极重型再生障碍性贫血病人的感染(主要是细菌和真菌感染)风险及相关死亡率都高。免疫抑制疗法和同种骨髓移植问世前,虽经支持疗法有时还用雄激素,但重型再生障碍性贫血病例25%以上在诊断后4月内死亡,50%在1年内死亡,不出18~24月,80%病例都将死亡。

同种骨髓移植和免疫抑制疗法应用以来,预后已发生根本改变,而且二者的治疗效果还在不断提高。HLA适配亲缘骨髓移植可使80%~90%病例获得治愈,但早期发病率和死亡率也不容忽视(第166章)。长期幸存者还有一部分可能发生慢性GvHD。与此相反,免疫抑制疗法早期风险较少,至少可使60%~80%病例部分缓解。但它不是根治性的,还有很大一部分病人可能复发,还能发生继发性克隆病。同种骨髓移植成功率,与年龄及适配程度相关。随着移植相关性并发症防治方法的提高,骨髓移植的年龄上限也在不断提高。但是同种骨髓移植用作一线治疗,只能限于年龄较轻的病人。所谓年龄较轻应如何界定,仍未取得共识,但20岁以下、有HLA适配同胞的病人应以同种干细胞移植治疗,是得到充分认同的。还可充分肯定的是:50岁以下病人应以免疫抑制疗法治疗。免疫抑制疗法无效的病人,可用支持疗法,但预后不佳。部分适配家族成员或适配非亲缘供体移植,已成为这类病人越来越有效的治疗选项。但在目前,由于这样的移植发病率和死亡率还较高,因此重型再生障碍性贫血时是否用作一线疗法,仍须斟酌。

## FANCONI贫血及其他先天性细胞缺乏

Fanconi贫血是常染色体隐性遗传病,特征是进行性全血细胞减少,多种先天性异常,易患恶性损害,染色体脆性增加,细胞对诱变化学品(mutagenic chemicals)过敏。最广为人知的特征是身材短小,咖啡牛奶斑(café-au-lait spots),肾及尿路异常,小眼畸形(microphthalmia),精神发育迟缓(mental retardation),骨畸形(拇指和桡骨受累最多)等。但也有很多Fanconi贫血病人没有形态学异常,而以贫血或进行性再障为唯一表现。Fanconi贫血病人的细胞对DNA交联剂如双环氧丁烷(diepoxybutane;DEB)和环磷酰胺(cyclophosphamide)的致畸作用特别敏感,故可由接触DEB发生染色体断裂诊断本病。至少有8种不同的遗传缺陷可能引起Fanconi贫血,其中6个基因已被克隆,它们编码的蛋白也已鉴定。Fanconi贫血常见变种(C型)内的特定突变,与早发性严重再障相关。此外,Fanconi G型和C型的特定突变还与继发性骨髓增生异常(secondary myelodysplasia)和急性粒细胞性白血病(acute myelogenous leukemia)的高风险相关。

其他遗传病如Shwachman-Diamond综合征和先天性角化不良(dyskeratosis congenita),也能发生再生障碍性贫血。Shwachman综合征病人有胰功能减退、吸收不良、中性粒细胞缺乏,还易发生再生障碍性贫血。先天性角化不良是一种罕见的X染色体皮肤综合征,特征是网状色素沉着,黏膜白斑,指(趾)甲营养不良,约50%病例发生再生障碍性贫血。

## 治疗

现在Fanconi贫血和先天性角化不良病例,最多是从已知有此遗传因素的家族中早期发现的,当时患者血象可能是正常的,或有轻度贫血或中性粒细胞缺乏。约75%中至重度Fanconi贫血病人,雄激素治疗(有时佐以皮质类固醇)可使血红蛋白水平增高,约半数先天性角化不良病人亦可由雄激素治疗而使造血功能暂时得到部分恢复。但是这些病人长期应用雄激素可能发生严重并发症,包括肝细胞癌。G-CSF和GM-CSF(粒及粒-巨噬系集落刺激因子)也可使中性粒细胞计数立即增高,每日或每周3次应用这些细胞因子,可使中性粒细胞计数水平保持多月。

70%~80% Fanconi贫血及先天性角化不良病人的再生障碍性贫血,可由HLA适配的正常同胞手足

骨髓移植而治愈。HLA 适配的亲缘脐血移植取得类似效果的,也有少量病例报道。

## 单纯红细胞性再生障碍

单纯红细胞性再生障碍(pure red cell aplasias;PRCA)是选择性累及骨髓内红系前体细胞生长和分化的罕见病变,患者以不同程度贫血出现,但粒、巨核和淋巴等系细胞表现正常。红细胞性再生障碍已发现几种不同类型,包括一种先天性和一些获得性类型,前者即 Blackfan-Diamond 贫血,常于出生时或生后不久诊断,后者可在任何年龄发生,但一般是在较大儿童和成人中发现的。

## BLACKFAN-DIAMOND 贫血

Blackfan-Diamond 贫血是一种罕见形式的再生不良性贫血(hypoplastic anemia),患者因红系祖细胞本身分化异常致有不同程度正常细胞或大细胞性贫血,骨髓内红系成分缺失或大为减少。除红细胞再生不良外,还伴有颅面形态失常,拇指或上肢畸形,房或室间隔缺损,生殖泌尿系统异常等。家族史符合常染色体显性遗传,但也有约 10% ~20% 病例是常染色体隐性。常染色体显性和散发病例中,约 25% 有染色体 19q13.2 基因突变,该基因是为核糖体蛋白 S19 编码的。以编码 S19 蛋白正常基因的反录病毒载体,为这些病人的 $CD34^+$ 骨髓祖细胞转导,体外试验可使红系集落生成增长 3 倍以上,提示该基因突变可能就是本病病因。

Blackfan-Diamond 贫血时,贫血程度不一。小剂量类固醇治疗数年,约 60% 病例可望获得部分或完全缓解。顽固性严重贫血则须输血。Ⅱ期试验中,IL-3 或促乳素(prolactin)诱导剂甲氧氯普胺(metoclopramide)治疗,可使约 15% ~30% 病例部分或完全缓解。但红细胞生成素(EPO)无效。约 2% 病例最终发生白血病。骨髓重度抑制(myeloablative)和免疫抑制性调理(immunosuppressive conditioning)后,作 HLA 适配亲缘骨髓移植,可由供体重建正常造血机构,移植 5 年后无病存活率 87%。遗憾的是非亲缘或 HLA 差异亲缘移植的成功率仍很低。

## 获得型 PRCA

获得性单纯红细胞性再生障碍的发生原因可能不详,但更多是与特定类型恶性损害、感染或药物相关的。最常见的情况是作为肿瘤性病变的并发症而发生的获得性 PRCA,如胸腺瘤(第 266 章),B 或T-细胞性慢性淋巴细胞性白血病(第 192 章),非 Hodgkin 淋巴瘤(第 195 章)等,也可能见于自身免疫类病变如类风湿性关节炎(第 278 章)或系统性红斑狼疮(第 280 章)。作为淋巴网状恶性损害及慢性 EB 病毒感染并发症而发生的 PRCS,血液和骨髓常能分离到分泌 γ-干扰素的 T 细胞,体外试验能抑制红系集落生长。而在 B 细胞性慢性淋巴细胞性白血病和有 PRCA 的自身免疫病时,常能鉴定到抑制红细胞生成的抗体。罕见情况下,还已发现这些抗体能中和红细胞生成素。

由特定药物如苯妥英(phenytoin)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、异烟肼(isoniazid)、硫唑嘌呤(azathioprine)等治疗发生的 PRCA,有人提出作用于红系祖细胞的 T 或 B 细胞的发生,可能有病原意义。但有些药物如氯霉素和抗生素利萘唑胺(linezolid),对红细胞生成有剂量相关的选择性抑制作用。

获得性 PRCA 还可能是人微小病毒 B19(第 5 病病原)对红系祖细胞的溶解性感染引起的。红系细胞因表达红细胞糖苷(globoside)而被选择性作用,部分红系集落形成单位和所有分化程度更高的红系成分,都表达这种血型 P 抗原。正常人也能发生这样的感染,但未见有贫血发生,因为很快就能发生免疫反应,正常红系成分也会再生。但球形细胞病(spherocytosis)和镰状细胞贫血(sickle cell anemia)病时,患者的红系细胞生成已因慢性溶血而吃紧,就可能发生红细胞再生障碍性危象。同样,AIDS 患者微小病毒感染后,也可由于免疫缺陷,病毒清除不力而发生获得性 PRCA。

获得性 PRCA 也可能是骨髓增生异常综合征(第 182 章)的首发征象,反映红细胞生成的克隆病而非继发性免疫反应的结果。这些病人免疫抑制疗法有效率甚低,也符合这种设想。

## 治疗

获得性 PRCA 的治疗,一般可由其发生时的伴随病变得到启示。如切除胸腺瘤,治疗内在癌症或停用相关药物,可能取得缓解。自身免疫性病变时,强的松治疗常能使红细胞生成得到改善。顽固病例也可能受惠于环孢菌素或小剂量环磷酰胺。研究证明:以上药物治疗无效的 PRCA,可由 CD20 特异性单克隆抗体利托单抗(rituximab)诱导持久性缓解。反之,由微小病毒 B19 诱导的再障,单以免疫球蛋白短程大剂量静脉注射,即常能加速红细胞生成恢复正常,因为由此提供的相当数量微小病毒抗体,能加速对病毒的清除。但 AIDS 患者的慢性微小病毒血症可能须反复投予免疫球蛋白才能奏效。

## 骨髓病性贫血

骨髓纤维组织沉积(骨髓纤维化,myelofibrosis)时,末梢血中常有幼白红细胞征(leukoerythroblastosis)出现,即不成熟的粒细胞、有核红细胞和泪滴形红细胞。这种情况可见于原发性血液病时,如有髓外化生(髓外造血,myeloid metaplasia)的骨髓纤维化(第 183 章),也可能是继发病即骨髓痨(全骨髓萎缩,myelopthisis),常伴有贫血。骨髓痨是骨髓组织对入侵的瘤细胞、感染性微生物(特别是分枝杆菌和真菌)、脂类贮存病(主要如 Gaucher 病;第 222 章)及其他肉芽肿性病变如结节病(sarcoidosis)(第 91 章)等作出的反应。与骨髓痨有关的肿瘤,可能来自造血组织,也可能源出上皮,前者如急性白血病,慢性骨髓增生性病变,毛状细胞性白血病,Hodgkin 病,非 Hodgkin 淋巴瘤,多发性骨髓瘤等;后者如乳腺、肺、前列腺和胃等腺癌。骨髓痨也可能是骨硬化病(osteopetrosis)引起的(第 264 章),这是一种以破骨细胞骨重塑功能衰竭为特征的先天性病变,由此导致骨髓腔封闭,内充骨质和纤维组织。骨髓纤维化是由于肿瘤或炎症细胞产生的控制胶原代谢的细胞因子浓度失常,致使骨髓基质细胞产生的胶原过多而发生的。

骨髓痨时血片特征是正常色素正常细胞性贫血,网织红细胞计数减低,有泪滴状异形红细胞和幼红细胞。血小板计数一般减少,粒细胞计数(包括不成熟型)正常或增高。骨髓纤维化常伴有髓外造血,有时肝脾肿大。骨髓常难以抽到("干穿",dry tap),但活检仍能发现纤维化;原发病变常很明显,排除感染性病原至关重要。治疗须针对原发病因,感染可以有效施控,骨髓转移性病变则治疗较难。

## 今后展望

再生障碍性贫血和某些获得性 PRCA 的研究,已集中在引起骨髓抑制的 T 细胞鉴定上。如能确定引起先天性角化不良、Fannoni 贫血和正在增多的 Diamond-Blackfan 贫血的致病基因,就能在受累家族中进行出生前筛查(antenatal screening),通过体外试验选择未受累孕体,还有可能对受累者实施基因补偿疗法。T 细胞匮乏性移植物和非骨髓重度抑制性新型准备方案的推出,将使同种移植效果提高,移植相关死亡风险减低,也使缺乏 HLA 适配亲缘供体时的有效移植疗法得到加强。

A 级论证文献

❶Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11 Year Follow-up of a randomized trial comparing treatment of aplastic anemia. Blood, 2003, 101: 1236 – 1242.

抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗再生障碍性贫血的 11 年随机随访试验表明 ATG + 环孢菌素组有效率高于单用 ATG 组,显效时间也比后者快。

## 推荐阅读

Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. Semin Hematol, 2000, 37:30 - 42.

有关再生障碍性贫血骨髓移植疗法转归和风险的评述。

Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. Blood, 2002, 100:786 - 790.

作者等的研究证明:获得性再生障碍性贫血患儿免疫抑制疗法无效及G-CSF疗程长的,演化为急性粒细胞性白血病和骨髓增生异常综合征的风险高。

Young NS. Acquired aplastic anemia. Ann Intern Med, 2002, 136:534 - 546.

有关获得性再生障碍性贫血的综述。

(王贯才 译;王小磊,范懿 校)

# 第 175 章
# 巨幼细胞性贫血

Sally P. Stabler
Robert H. Allen

## 定义

巨幼细胞性贫血(megaloblastic anemia)是 DNA 合成的不同缺陷引起的,由此造成骨髓和末梢血的一些共同性血液学改变。**巨幼细胞**的术语是指细胞核的一种形态学改变,很易识别但却难以描述。红细胞、粒细胞和巨噬细胞各系都被累及,全血细胞皆可减少(pancytopenia)。识别巨幼细胞性贫血的重要性在于:它的两种最常见病因:钴胺(维生素 $B_{12}$)缺乏和叶酸缺乏,都能通过正确治疗而完全矫治。发现钴胺缺乏尤为重要,因为它还会引起多种神经和精神改变,早期诊断即可预防和恢复。

## 病因

巨幼细胞性贫血的病因有钴胺(cobalamin)缺乏,叶酸(folate)缺乏,药物及其他病因包括罕见的酶缺乏及原因不明性病变等(表 175-1)。钴胺缺乏病因又可分为摄入不足,吸收障碍,利用障碍等。叶酸缺乏也有摄入减少、吸收障碍和利用障碍等原因,还有很多叶酸需求增加或使叶酸丧失增多的情况,也能造成缺乏。能引起巨幼细胞性改变的药物,可分为嘌呤(purine)或嘧啶(pyrimidine)拮抗剂以及抑制 DNA 合成的其他某些方面的药物。此外,还有酶缺陷类和某些骨髓增生异常综合征和急性白血病的病例。

正确诊断巨幼细胞性贫血的病因极为重要。钴胺缺乏病人如误作骨髓增生异常综合征,可因化学治疗而早期死亡,其实是可由钴胺治疗而痊愈的。同样,有些钴胺和叶酸缺乏病人,除须以适当维生素补偿治疗外,还须对其内在基础病变进行治疗。

## 发生率和患病率

### 钴胺缺乏

**恶性贫血**(pernicious anemia)与钴胺缺乏常被视为同义术语,但应只限于由于胃黏膜缺陷,没有足够内因子(intrinsic factor)以吸收生理量钴胺的情况。内因子缺乏是西半球发生严重钴胺缺乏的最常见原因,早在年届二旬时即可发生,各种群都有报道。美国人中,约 1% 在其生平的某个时期有能由临床识别的恶性贫血。约 10% 美国人(特别是老人)血清钴胺水平减低或为正常低值,有钴胺缺乏的代谢征象(血清甲基丙二酸〈methymalonic acid〉和同型半胱氨酸〈homocysteine〉增高,钴胺治疗后降至正常)。现在还不清楚这些改变的原因和血液学与神经精神病学意义,但是越来越多的证据显示,血清同型半胱氨酸水平与各型血管病、认知功能障碍和各种癌症有强烈相关性。

### 叶酸缺乏、药物及其他病因

叶酸缺乏和与药物有关的巨幼细胞性贫血发生率尚未充分明了。从它与酒精中毒(第 17 章)的联系看来,叶酸缺乏不是罕见情况。化疗药物(第 191 章)用于恶性损害和免疫障碍的增多,提示现在西半球,这些药物已成为巨幼细胞性贫血的最常见原因。

**表 175-1**

**巨幼细胞性贫血的病因分类**

| 种类 | 病因机制 |
|---|---|
| **Ⅰ. 钴胺缺乏** | |
| A. 摄入减少 | 膳食贫乏,缺乏动物产品,绝对素食主义 |
| B. 吸收障碍 | 1. 不能从食物蛋白中释出钴胺 |
| | 高龄 |
| | 胃切除(部分) |
| | 2. 内因子缺乏 |
| | 恶性贫血 |
| | 胃切除(全部) |
| | 胃黏膜为腐蚀剂破坏 |
| | 先天性异常或内因子分子缺失 |
| | 3. 慢性胰病 |
| | 4. 竞争性寄生虫 |
| | 肠憩室中细菌,盲袢 |
| | 鱼绦虫侵染(阔节裂头绦虫) |
| | 5. 肠本身疾病 |
| | 回肠切除,Crohn 病,放射性回肠炎 |
| | 热带口炎性腹泻,乳糜泻 |
| | 浸润性肠病(如淋巴瘤,硬皮病) |
| | 药物诱导的吸收不良 |
| | 先天性选择性吸收不良(Imerslund-Graesback 综合征) |
| C. 利用障碍 | 先天性酶缺乏 |
| | 钴胺传递蛋白Ⅱ缺失 |
| | 施用一氧化二氮 |
| **Ⅱ. 叶酸缺乏** | |
| A. 摄入减少 | 膳食不良,缺少蔬菜 |
| | 酒精中毒 |
| | 婴儿期 |
| B. 吸收障碍 | 肠道短路 |
| | 热带口炎性腹泻,乳糜泻 |
| | 抗惊厥药,柳氮磺胺吡啶,其他药物 |
| | 先天性吸收不良 |
| C. 利用障碍 | 叶酸拮抗剂:氨甲蝶呤,三氨蝶呤,甲氧苄啶、乙胺嘧啶、乙醇 |
| | 先天性酶缺乏 |
| D. 需求增加 | 妊娠期,婴儿期 |
| | 甲状腺功能亢进 |
| | 慢性溶血性疾病 |
| | 肿瘤,表皮剥落性疾病 |
| E. 丧失增加 | 血透析 |
| **Ⅲ. 药物——代谢抑制剂** | 嘌呤合成类:氨甲蝶呤,6-巯基嘌呤,6-硫鸟嘌呤,硫唑嘌呤 |
| | 嘧啶合成类:氨甲蝶啶,6-阿扎尿苷 |
| | 胸苷酸合成类:氨甲蝶呤,5-氟尿嘧啶 |
| | 脱氧核糖核酸合成类:羟基脲,阿糖胞苷 |
| **Ⅳ. 其他** | |
| A. 先天性缺陷 | Lesch-Nyhan 综合征 |
| | 遗传性乳清酸尿症 |
| | 其他 |
| B. 原因不明性病变 | 吡哆辛有效的巨幼细胞性贫血 |
| | 硫胺有效的巨幼细胞性贫血 |
| | 某些骨髓增生异常综合征病例 |
| | 某些急性粒细胞性白血病病例 |

## 发病机制和病理

### 巨幼细胞病发生机制

#### 叶酸缺乏

叶酸作用是在各种反应中把一个碳单元(如甲基、亚甲基、甲酰基)转移给不同底物,这些反应是与DNA、RNA和蛋白合成密切相关的。叶酸缺乏时,细胞内各种形式的叶酸都减少,使得迅速增加的细胞(如骨髓中细胞)生长和成熟障碍。胸苷酸合酶(thymidylate synthase)促使脱氧尿苷(deoxyuridine)和5,10-亚甲基四氢叶酸(5,10-methylenetetrahydrofolate)合成胸苷(thymidine),这是合成DNA的必需步骤。

#### 钴胺缺乏

钴胺只是人类细胞中两种酶的必需辅因子(essential cofactor),即甲硫氨酸(蛋氨酸)合酶(methionine synthase)和L-甲基丙二酸单酰辅酶A变位酶。甲硫氨酸合酶促使同型半胱氨酸再循环为甲硫氨酸,此反应须以5-甲基钴胺为辅酶(图175-1)。甲硫氨酸是蛋白合成的必需氨酸,还以S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine)形式,在很多重要酶反应中充当主要的甲基供体。钴胺缺乏时,细胞内叶酸转化为5-甲基四氢叶酸的增多,意在防止细胞内甲硫氨酸缺乏。细胞内叶酸被截留为5-甲基四氢叶酸的增多,是由于它是血浆叶酸的主要成分,也是进入细胞的形式,必须先由甲硫氨酸合酶转化为四氢叶酸,才

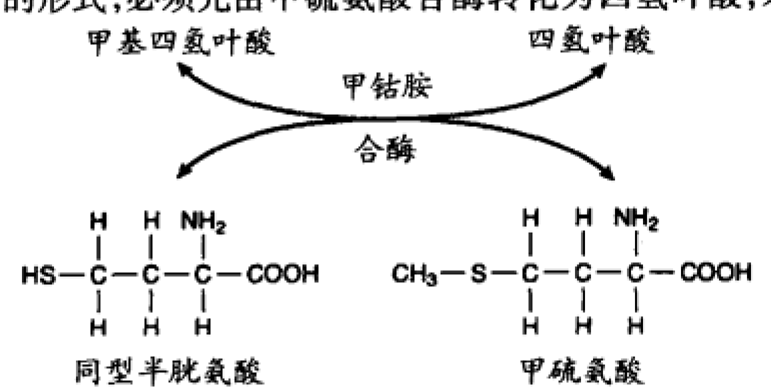



**图175-1** 甲硫氨酸合酶催化的反应需要甲钴胺,并将甲基四氢叶酸的甲基转移给同型半胱氨酸,生成甲硫氨酸和四氢叶酸。钴胺缺乏时因无甲钴胺而使同型半胱氨酸聚集,叶酸缺乏时同型半胱氨酸聚集则是由于缺乏5-甲基四氢叶酸。

能进入叶酸储池。钴胺缺乏时,除二甲基四氢叶酸外,细胞内各种形式叶酸都会发生继发性缺乏,因此所有以叶酸转移一碳单元的酶(包括胸苷酸合酶)活力都减低。这种**甲基截获**(methylfolate trapping)观点可以解释何以钴氨缺乏的血液学改变,有时可由药学剂量的叶酸而完全恢复。叶酸的氧化非生理形式可以直接还原为四氢叶酸,无需先转化为5-甲基四氢叶酸。这种观点还可以说明何以叶酸缺乏时的血液学改变,大量钴胺收效甚微。

#### 药物及其他病因

药物引起巨幼细胞性贫血,是由于抑制DNA合成涉及的各种酶。如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil;5-FU)是直接抑制胸苷酸合酶。如在5-FU疗法上加用5-甲酰四氢叶酸(formyltetrahydrofolate)(亚叶酸,leucovorin),对胸苷合酶的抑制将更加剧,因为5-甲酰四氢叶酸转化为5,10-亚甲基四氢叶酸,将影响到5,10-亚甲基四氢叶酸、5-FU和胸苷酸合酶的抑制性三元复合物的生成。有些骨髓增生异常综合征(第182)和急性白血病(第193章)病例何以会有巨幼细胞性改变,现仍未详,也许是不同突变对DNA合成的影响。

### 钴胺缺乏时神经精神性改变的发生机制

钴胺缺乏时神经精神性改变很多,似为髓磷脂(myelin)合成上某种尚待阐明的缺陷所致。由于这些异常是叶酸缺乏时未有的,因此设想是第二钴胺依赖性酶:L-甲基丙二酸单酰辅酶A变位酶(L-methylmalonyl-CoA mutase)缺乏所致,与任何叶酸依赖性酶或途径无关。此酶促使L-甲基丙二酸单酰辅酶A转化为琥珀酰辅酶A,须以腺苷钴胺(adenosylcobalamin)为必需辅酶(图175-2)。变位酶障碍时,将生成异常奇数碳和支链脂酸。但是遗传性变位酶反应缺陷无论是酶本身原发性缺陷还是腺苷钴胺生成缺陷,患者皆无钴胺缺乏时的神经精神症状出现。鉴于甲硫氨酸和S-腺苷甲硫氨酸在神经系统很多甲基化反应中的重要作用,也有人提出发生神经精神性改变是由于甲硫氨酸合酶故障。但是前已提及,钴胺缺乏时的神经精神性改变,叶酸缺乏时没有,而甲硫氨酸合酶障碍,该二维生素缺乏时似是同等受累的(根据血清同型半胱氨酸浓度都有类似程度的显著

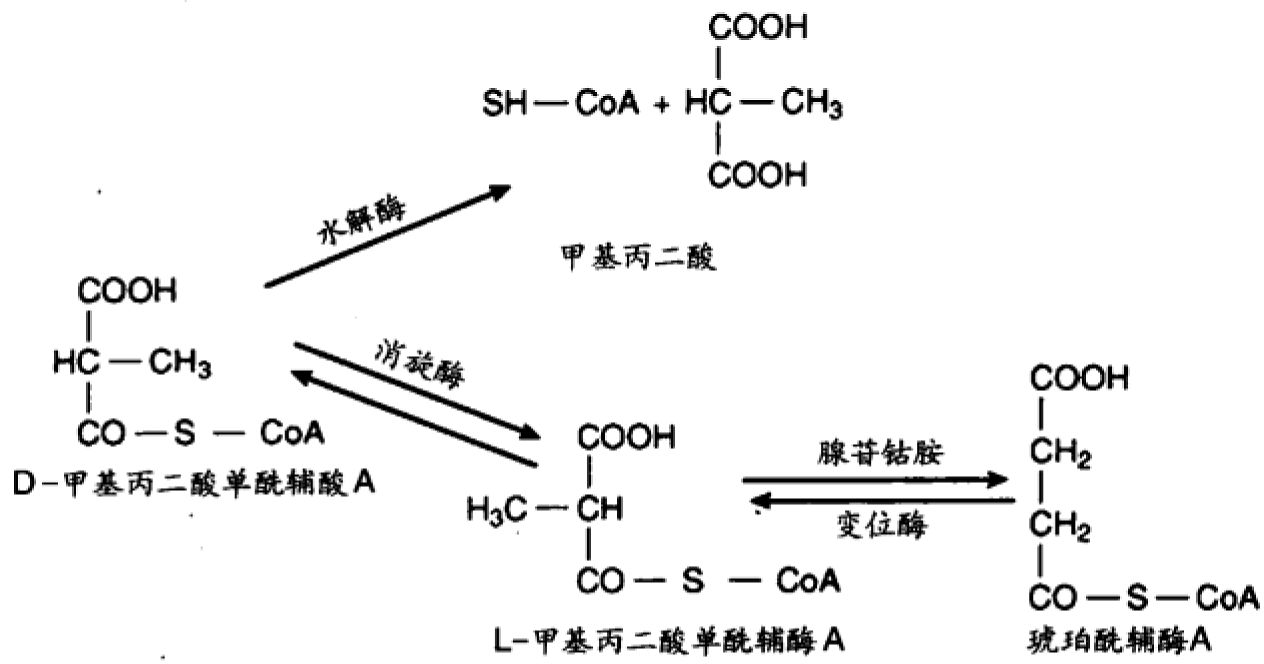



**图 175-2** D-甲基丙二酸单酰辅酶A(CoA)和L-甲基丙二酸单酰-CoA代谢的有关反应。钴胺缺乏时甲基丙二酸聚集是由于腺苷钴胺缺乏,导致L-甲基丙二酸单酰CoA增加,后者再转化为D-甲基丙二酸单酰CoA,水解为甲基丙二酸。

增高)。但腺苷钴胺和甲钴胺合成障碍的遗传性缺陷时,是会引起神经精神性改变的发生,肯定是两种钴胺依赖性酶或途径都有障碍,而且二者是相互联系或互动的,只是内中详情现仍未详。

## 钴胺缺乏机制

植物不含钴胺,直到不久以前,人类还只能由动物产品获得钴胺。钴胺只能由某些微生物合成。但从20世纪下半叶以来,人类由多种维生素丸剂和很多食品制作时的添加剂中获得的钴胺正在增多。动物产品中的钴胺大多与蛋白紧密结合(即两种钴胺依赖性酶),在胃内由于盐酸和胃蛋白酶(pepsin)的协同作用而释出。胃也是合成内因子的部位,此物以高亲和性与游离钴胺结合,是钴胺吸收的必需条件。胃液中还有另一种来自涎液的钴胺结合蛋白,电泳时泳动比内因子快(C蛋白),与钴胺结合的亲和性也比内因子高,特别是在酸性pH时。

胃内酸度正常情况下,膳食中钴胺进入十二指肠,与R蛋白结合。还有些与R蛋白结合的钴胺,是由肝分泌到胆汁而进入十二指肠的(这是钴胺由人体流失的唯一重要途径)。胰蛋白酶在空肠中使涎液和胆汁中R蛋白-钴胺复合物部分降解,钴胺是经过这一步骤后才与内因子结合的。内因子-钴胺体在到达回肠末端前,都保持完整,到达此处后,才与回肠黏膜细胞中的特异受体高亲和性结合。钴胺进入这些细胞,到达门静脉血浆,此处含有三种钴胺结合蛋白,即**钴胺传递蛋白**(transcobalamin)Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ(表175-2)。钴胺传递蛋白Ⅱ虽只占血浆钴胺的约10%,但却是重要的转运蛋白,因为它清除速率高,能把钴胺发送到体内所有细胞。钴胺传递蛋白Ⅱ-钴胺通过胞吞作用(endocytosis)被细胞摄取,在此过程中,钴胺传递蛋白Ⅱ被降解,钴胺还原,最终转化为它的两种辅酶形式,即甲钴胺和腺苷钴胺。钴胺不在细胞内储存,所有胞内钴胺都与上述二酶结合,它们的数量比钴胺多。

很多获得性和遗传性疾病累及钴胺吸收和转运途径,造成钴胺缺乏。既不吃肉也不吃其他动物产品如牛奶、奶酪、鸡蛋等物,又不补充多种维生素的严格素食主义者,将发生膳食性钴胺缺乏。但因胆道钴胺吸收仍完好,故约需10~15年出现膳食性钴胺缺乏的临床症候。胆道分泌的钴胺每日约5~10 μg,严格素食主义者和其他正常人约能回收90%。正常膳食中所含3~10μg钴胺,每日只需吸收0.5~1μg,

**表 175-2**

**不同钴胺传递蛋白的内源性钴胺分布及其在钴胺传递中的作用大小***

| 钴胺传递蛋白 | 内源性钴胺(pg/mL) | 钴胺清除半衰期(小时) | 钴胺清除[pg/(mL·24h)] | 特异性摄取部位 |
|---|---|---|---|---|
| R蛋白[†] | | | | |
| 钴胺传递蛋白Ⅰ | 425~450 | 240.0 | 30 | 无 |
| 钴胺传递蛋白Ⅲ | 0~25 | 0.1 | 0~4000 | 肝细胞 |
| 钴胺传递蛋白Ⅱ[‡] | 50 | 0.1 | 8000 | 所有细胞 |

* 一般正常人血清钴胺水平500 pg/mL。
† 先天性R蛋白缺乏时,血清钴胺总量低,但无血液学改变出现,因为R蛋白不向迅速分裂中细胞(如骨髓内细胞)传递钴胺。
‡ 先天性钴胺传递蛋白Ⅱ缺乏时,血清钴胺总量仍在正常范围内,但有严重巨幼细胞性贫血,因为只有钴胺传递蛋白Ⅱ是向迅速分裂中细胞(如骨髓内细胞)发送钴胺的。

即可使全身钴胺保持在2000～5000 μg的正常范围。即使只是轻度钴胺缺乏妇女所生婴儿，生后1年内的哺乳期间，也能发生危及生命的钴胺缺乏。

盐酸缺失和胃蛋白酶分泌缺失，是老人（年逾七旬老人中＞30%）和胃部分切除者的常见现象。这些人可因钴胺不能由食物中蛋白结合形式释出而发生钴胺缺乏。内因子分泌虽亦减少，但由于正常情况下内因子生成即大为超量，因此一般仍有足够内因子用于胆汁R蛋白－钴胺的回收，此过程是无需盐酸和胃蛋白酶参与的。这些人发生获得性钴胺缺乏的临床症候和膳食缺乏者一样，也需10～15年。但他们很多都不会发生钴胺缺乏，显然是受惠于服用维生素丸，多种维生素丸剂中含有非蛋白结合性游离钴胺，同时有些天然动物性食品中也有少量游离钴胺。

全胃切除术和恶性贫血病人，内因子完全缺失，这些人胃黏膜特发性完全萎缩，并有针对壁细胞（parietal cells）和内因子的自体抗体。他们发生钴胺缺乏的临床症候只需3～5年，因为已发现这些人对胆汁和膳食中各种形式钴胺都吸收不良。

严重胰腺外分泌功能障碍时，钴胺常吸收不良，因为R蛋白－钴胺复合体不能在空肠降解。但他们很少发生有临床迹象的钴胺缺乏，也许是由于发生钴胺缺乏症候所需的3～5年中，这些病人一般都已给予胰浸膏的补偿疗法。

小肠中如有异常高浓度的细菌和某些寄生虫存在，也能引起钴胺吸收不良，因为这些微生物都贪嗜和保存钴胺。影响回肠远端黏膜完整性的病变，也能使钴胺吸收不良，回肠远端手术切除100 cm后，都会发生钴胺吸收不良。

很多遗传病都能累及钴胺在血浆中的转运，影响细胞内转化为其辅酶形式，或有碍两种钴胺依赖性酶对其的利用。这些病变常在生后数周内出现。

氧化亚氮（笑气）（nitrous oxide）全身麻醉可对钴胺利用产生多种影响：（1）迅速（数分钟内）抑制甲硫氨酸合成，停用氧化亚氮后，恢复则甚徐缓（须经数日）；（2）由甲硫氨酸置换钴胺；（3）甲基钴胺水平减低；（4）钴胺被不可逆性转化为灭活和抑制性钴胺同类物；（5）逐渐（须经数月）发生钴胺缺乏；（6）最终会使L－甲基丙二酸单酰辅酶A变位酶活力减低；（7）甲硫氨酸合酶活力进一步减低。体内钴胺状态已减低或为边缘性者，可因氧化亚氮全麻而引起钴胺缺乏的临床症候。

### 叶酸缺乏机制

叶酸广泛存在于植物和动物性食品中，绿叶蔬菜中，叶酸含量尤丰。过度烹饪，可使食物中叶酸破坏或丧失很多。大多数非处方多维丸剂和增补剂中，叶酸已不复有或含量已不到800 μg，这是因为长时以来人们都对叶酸可能掩盖钴胺缺乏的诊断一事，深为关切，较大量叶酸能改变血液学病征而对神经精神性改变则无任何助益。天然食品中的叶酸是与聚谷氨酸链相连的。小肠腔中的酶把叶酸的聚谷氨酸形式转化为单谷氨酸和二谷氨酸形式，而能在空肠近端迅速吸收。吸收涉及主动和被动转运。血浆中叶酸大多以单谷氨酸形式的5－甲基四氢叶酸存在。它们大多与清蛋白疏松结合，而能为细胞上的叶酸高亲和性受体迅速摄取，全身各处都有这样的细胞。5－甲基四氢叶酸进入细胞后，须先由钴胺依赖性酶（甲硫氨酸合酶）转化为聚谷氨酸形式，参与其他叶酸依赖性酶反应。叶酸除分泌到胆汁并在小肠回收外，还被降解而由尿排出。

叶酸缺乏的最常见原因是摄入减少。正常人体内叶酸储备约5000～20 000 μg。由于叶酸在体内降解，并由胆汁和尿排出，每日必须吸收50～200 μg，一般西方膳食中叶酸含量约200～500 μg 。美国人膳食中叶酸含量每日至少还要多100 μg，这是因为美国所有谷物制品都已作强制性增益处理，以减少神经管缺陷的发生。叶酸摄入减少约4月后，出现叶酸缺乏的临床症候，慢性酒精中毒者即有此情形。

各种累及空肠黏膜的病变，包括热带口炎性腹泻（tropical sprue）和乳糜泻（celiac disease）等，叶酸吸收障碍（第141章）。某些药物如抗惊厥剂和柳氮磺胺吡啶（sulfasalazine），也能影响一些人对叶酸的利用。有些代谢亢进或细胞生长快速的情况，对叶酸的需求增加，常非一般膳食所能满足，这些情况如甲状腺功能亢进（第239章），妊娠，慢性溶血（第117章），各种剥脱性皮病等。血液透析可使体内叶酸流失增多。

## 临床表现

### 血液学表现

所有病因性巨幼细胞性贫血都有共同的血液、实

验室和其他异常改变(表175-3)。但是没有一项改变对引起巨幼细胞性贫血的各种病变来说是特异性的,都可以不同组合形式出现,在不同病人中,差异很大。不仅如此,也没有一种改变,是引起巨幼细胞性贫血的病变都有的,因此不能以这些改变中一种或几种的缺失,排除某一病人存在任何能引起巨幼细胞性贫血的疾病,包括钴胺和叶酸缺乏。

巨幼细胞性贫血一般历时多月,但在血细胞比容减至20%前,未必会有症状。即使贫血很重,网织红细胞计数(reticulocyte count)无论绝对还是相对数(百分数)不见增高。红细胞平均体积则常增高,可达140 fL(正常80~100 fL)。复习患者既往血液计数,常能发现数月或数年中平均细胞体积在不断增长。

中性粒细胞和血小板减少不如贫血常见,一般也不严重。但个别病例也有中性粒细胞<1000/μL,血小板<50 000/μL的情况。末梢血片上常见中性粒细胞核分叶过多(彩页9图175-3),可由以下一条以上证实:(1)至少有一个中性粒细胞的核分叶6个以上;(2)5叶中性粒细胞数≥5%;(3)高于正常中性粒细胞分叶数<3.4的平均数。红细胞大小和形态常有明显差异,常能见到大卵圆形细胞。血细胞比容低时,末梢血片上可能见到有核红细胞,故无需骨髓穿刺及活检,即可见到核的巨幼细胞性形态学特征。

**表175-3**

**各种病因性巨幼细胞性贫血的血液学及其他表现**

| 血液学表现 | 其他表现 |
|---|---|
| 贫血 | 舌炎 |
| 网织红细胞减少 | 口炎 |
| 大红细胞(MCV增加) | 胃肠症状 |
| 中性粒细胞减少 | 色素沉着 |
| 血小板减少 | 不育 |
| 末梢血涂片 | 直立性低血压 |
| 中性粒细胞分叶增多 | 体重减轻 |
| 红细胞 | |
| 大小改变 | |
| 形状改变 | |
| 大卵圆形红细胞 | |
| 血清 | |
| 乳酸脱氢酶增高 | |
| 胆红素增高 | |
| 铁增高 | |
| 结合珠蛋白减低 | |
| 骨髓 | |
| 细胞过多 | |
| 巨幼细胞性形态 | |
| 巨杆状核和晚幼粒细胞 | |

MCV=红细胞平均体积。

虽然网织红细胞计数可能正常或减低,但仍有很多血清改变常能提示溶血性贫血的存在:乳酸脱氢酶、间接胆红素、铁等增高,结合珠蛋白水平减低。这些改变符合巨幼细胞性贫血时红细胞生成和破坏的显著增加,因只限于骨髓内,故称**髓内溶血**(intramedullary hemolysis)或**无效红细胞生成**(ineffective erythropoiesis)。

骨髓一般显示各种细胞成分的增多。骨髓内所有细胞都有巨幼细胞性形态学改变,但一般以红系最为突出。所有红系细胞都比正常时增大,胞质似比核更成熟(核-胞质异步性,nuclear-cytoplasmic asynchrony),核染色质显示明显的细粒结构特征(彩页9图175-4)。中性前体细胞也有类似改变,一般以晚幼和杆状阶段最为突出,即"巨晚幼粒细胞"(giant metamyelocyte)和"巨杆状"(giant bands)细胞。所有这些特征,骨髓穿刺涂片Wright染色比骨髓活检取样的固定切片更为显著。单做活检,可能铸成临床大错,因为即使是很有经验的血液病专家,仅凭骨髓活检的固定切片,也很难区分巨幼细胞征时的细胞成分增多与骨髓增生异常综合征及某些急性白血病时可能见到的改变。如伴有铁缺乏,也会造成诊断困难,因为此时红系一切巨幼细胞性改变都可能不复存在,即使是骨髓穿刺的Wright染色涂片。巨幼细胞性贫血的诊断,切不可在骨髓检查后排除,除非已做过骨髓穿刺检查,骨髓有铁已肯定无疑。

巨幼细胞性改变亦可见于其他增生中体细胞,都有DNA合成缺陷的共同基础。这些改变已在颊黏膜、胃、肠和阴道上皮细胞中证实,并有舌炎、口炎和继发性吸收不良等症候。有时见到的不育,亦可以类似改变来解释。

钴胺或叶酸缺乏及其他病因性巨幼细胞性贫血病人,几乎没有具备全部甚至大部典型血液学及其他改变的。有些钴胺或叶酸缺乏的病人,甚至贫血和细胞平均容积增高的改变,也常缺如。据一组86例(连续选择)的前瞻性研究,患者血清钴胺水平减低(<200 μg/mL),经钴胺治疗取得一项以上血液或神经精神性症候改善的客观效应,这些病人中44%并无贫血,36%的平均细胞容积≤100 fL,86%白细胞计数正常,79%血小板计数正常,83%血清胆红素正常。

## 钴胺缺乏所致神经精神改变

钴胺缺乏与叶酸缺乏及其他病因性巨幼细胞性贫血不同，能引起多种神经精神性改变（表 175-4）（第 458 章）。但是这些改变中，无一对钴胺缺乏堪称特异性，可能只有其中任何一项，也可能以任何组合方式出现，且个体差异很大。没有一项改变是钴胺缺乏时都能见到的，缺乏任何一项或几项也不能据以排除钴胺缺乏。神经精神性改变可以发生在钴胺缺乏过程的早期，也可发生在晚期，是否伴有表 175-3 中任何血液学或其他改变也不一定。现在还不清楚，单是一项物质如钴胺的缺乏，何以会引起如此轻重不一的临床症候，各种血液学和神经精神性改变之间，又如此分离（脱节）。

病理研究证明：髓磷脂丧失和轴突变性最常见于脊髓背柱和侧柱，但末梢神经和脑神经以及大脑皮质亦可有此改变。**联合系统病**（combined systems disease）是一种脊髓病，特征是髓鞘脱失（demyelination）和起病隐匿，逐渐发展，初为背柱（本体感受器传入），以后累及侧柱（皮质脊髓传出）。晚期这些通路发生的轴突变性，已是不可逆转的改变。脊髓改变之前或同时，末梢大纤维也有失髓鞘性神经病。症状和体征一般都是对称的，常见症候如肢体感觉异常，震动觉和位置觉障碍可发展至步态失常，痉挛性共济失调（spastic ataxia），四肢轻瘫（quadriparesis）。还可出现大小便失禁和阳痿。大脑与脑神经改变如激惹，记忆力丧失，定向障碍，反应迟钝，味觉与嗅觉改变等；视觉改变可发展至严重视神经萎缩和几近失明。精神改变可甚突出且为孤立性仅有表现，如抑郁，幻觉，激越，显著人格改变，行为乖旅，自杀等。

**表 175-4**

**可能是钴胺缺乏引起的神经精神改变***

| 神经改变 | 精神改变 |
|---|---|
| 感觉异常 | 抑郁 |
| 震动觉受损 | 偏执狂 |
| 位置觉受损 | 倦怠 |
| 触觉或痛觉受损 | 急性精神错乱 |
| 共济失调 | 幻觉 |
| 步态异常 | 妄想 |
| 疲劳 | 失眠 |
| 记忆丧失 | 焦虑 |
| 定向障碍 | 精神病 |
| 反应迟钝 | 精神活动迟缓 |
| 反射减退 | 妄想痴呆 |
| 虚弱 | 躁狂 |
| 肌力减退 | 恐慌发作 |
| Romberg 征 | 人格改变 |
| 反射增强 | 自杀 |
| 痉挛状态 | |
| Babinski 征 | |
| Lhermitte 征 | |
| 大小便失禁 | |
| 尿急或夜尿 | |
| 阳痿 | |
| 嗅觉或味觉异常 | |
| 视力减退或视神经萎缩 | |

* 以上改变可以单独或以任何组合方式出现，患者也不一定有表 175-3 中所载血液及其他改变。

钴胺缺乏所致神经精神性改变，常与血液学改变及其轻重无关，而与贫血程度的**反相关性**则极突出。但是血液与神经精神改变脱节的频发性，往往未被注意。几项临床研究证实：钴胺缺乏所致神经精神性改变并能由钴胺治疗而部分或完全收效的病例中，至少 25% ~ 50% 血细胞比容或细胞平均体积是正常的。表 175-3 中所列其他血液和实验室检查改变，这些病人缺失的百分数亦与此相似甚至更高。

## 钴胺和叶酸缺乏所致高同型半胱氨酸血症的有害效应

先天性代谢缺陷所致高同型半胱氨酸血症（hyperhomocysteinemia）很久以来即与血栓形成和急进性血管病联系在一起。同型半胱氨酸（高半胱氨酸）总水平增高还与心血管病死亡率及各种病因性死亡有关（第 47 章，第 231 章）。血管病及高半胱氨酸血症病人如有叶酸或钴胺不足，维生素补偿疗法有效。钴胺、叶酸和维生素 $B_6$ 口服治疗 6 月，可使经皮冠脉干预后 6 月至 1 年间重大不良事件的发生率明显减低。[1]有关叶酸和钴胺的其他前瞻性治疗研究，仍在心脑血管病患者中继续进行。

## 诊断

### 指征

成人巨幼细胞性贫血如已排除药物所致，则在鉴别诊断上一般只限于钴胺缺乏与叶酸缺乏的重要区

分,确定是哪种缺乏(表175-5)。面对表175-3所列任何原因不明性血液或其他改变,都应就这两种情况进行评估。如有表151-4所列任何原因不明性神经精神性改变,无论是否有血液学改变,都应注意检查钴胺缺乏之有无。由此获得的阳性成果可能较低,因为这些异常改变都是非特异性的,但是这样的检查却是非常必要的,因为所有这些由钴胺或叶酸缺乏引起的血液改变,只需给予适当维生素的廉价治疗,就能安全有效地完成矫治。不仅如此,钴胺缺乏所致神经精神改变,也能由钴胺治疗而部分或完全消失。少数未能改善的病例,也能由钴胺治疗而防止今后的加剧。特别重要的是:钴胺缺乏的诊断必须是高度肯定、确凿无疑的,因为对病人来说,今后钴胺治疗几乎都要持续终生。钴胺缺乏与叶酸缺乏的区分也很重要,因为以叶酸治疗钴胺缺乏,虽然在血液学上常能有所改善,但对神经精神性改变是无能为力的。

## 血清钴胺和叶酸

竞争性结合法检测血清钴胺和叶酸,仍常用作初步筛查,因为一般都有条件做此检查,费用也较低廉。

**表175-5**

**钴胺或叶酸缺乏的诊断途径**

**Ⅰ初步探索**
- A. 指征
  1. 表175-3所列任何原因不明性血液或其他改变(钴胺和叶酸缺乏)
  2. 表175-4所列任何原因不明性神经精神改变(钴胺缺乏)
- B. 初步试验
  1. 血清钴胺(正常200~900 pg/mL)
  2. 血清叶酸(正常2.5~20 ng/mL)

**Ⅱ随访**
- A. 指征
  1. 血清钴胺<350 pg/mL,或
  2. 血清叶酸<5 ng/mL,或
  3. 临床状况
     a. 原因不明性严重血液或神经精神改变,或
     b. 提示钴胺或叶酸缺乏
- B. 随访试验
  1. 血清甲基丙二酸(正常70~270 nmol)——钴胺缺乏时增高
  2. 血清高半胱氨酸(正常5~6 μmol)——钴胺和叶酸缺乏时增高

现在的血清钴胺检查,几乎都用纯净内因子,与血清中钴胺类似物既不结合,也不会被测定进来,这是早先检查时可能发生的问题。

正常人以平均±2标准差界定的正常范围,只包含93%正常人,血清钴胺是200~900 pg/mL,血清叶酸约2.5~20 ng/mL。按定义,2.5%正常人无钴胺缺乏证据,也不会因血清钴胺水平<200 pg/mL而受惠于钴胺治疗。单由血清钴胺和叶酸水平,不能肯定诊断钴胺或叶酸缺乏。问题的复杂性在于:不是所有经临床证实的钴胺或叶酸缺乏的病人(指适当治疗下收到临床客观效验的病例),血清钴胺或叶酸测定值都是减低的。在临床证实的钴胺缺乏病人中,血清钴胺水平分布情况是:<100 pg/mL的,约50%;100~200 pg/mL的,约40%;200~350 pg/mL的,约10%;>350 pg/mL的,约0.1%~1%。临床证实为叶酸缺乏的病人,血清叶酸水平分布情况的研究虽未及此,但现有资料也能证明:这些病人中只有约75%患者的血清叶酸水平<2.5 ng/mL,剩下的25%病例几乎都在2.5~5.0 ng/mL范围。

很多经临床证实的钴胺或叶酸缺乏病人,血清测定水平仍在正常范围内。这两种维生素都是在细胞内而不是在血浆中作用的。以钴胺来说,它们的血清水平受血浆结合蛋白的影响很大,而血浆结合蛋白与细胞钴胺水平并无相关性。钴胺传递蛋白Ⅰ无明显作用。测定血清钴胺和血清叶酸作为初步筛查项目还是很实用的,因为医生对血清钴胺水平在350 pg/mL以上,血清叶酸水平在5.0 ng/mL以上病例,几乎都可不再考虑。血清钴胺水平<360 ng/mL,血清叶酸水平<5.0 ng/mL,以及临床情况严重或提示钴胺或叶酸缺乏的病人,则尚须随访追查。这些情况的实例如(1)即将启动化疗的骨髓发育显著失常的病例;(2)青年病人原因不明性大小便失禁;(3)全血细胞减少而细胞平均体积及血清乳酸脱氢酶水平增高;(4)手足对称性感觉异常并有痉挛性共济失调和近期发生的人格改变。

## 血清甲基丙二酸和同型半胱氨酸

最实用于诊断和区分钴胺与叶酸缺乏的随访试验是血清甲基丙二酸(正常70~270 nmol/L)和同型半胱氨酸(正常5~14 nmol/L)。后者实际上是测定

**同型半胱氨酸总量**,即同型半胱氨酸和以二硫键相连形成各种化合物的同型半胱氨酸,包括同型半胱氨酸(homocystine)(同型半胱氨酸 - 同型半胱氨酸二硫化物),同型半胱氨酸 - 半胱氨酸混合二硫化物,通过半胱氨酸部分检出的蛋白质,以及通过半胱氨酸部分检出的肽类(如谷胱甘肽)等。甲基丙二酸和同型半胱氨酸试验,仍可利用测定钴胺和叶酸后留下的血清进行,这些检查项目现已广泛开展。临床已证实为钴胺缺乏的病例中,95%以上血清甲基丙二酸水平都是增高的。有报道高达 200 万 nmol/L,中值约在 3500 nmol/L,而叶酸缺乏时,血清甲基丙二酸水平不会增高。与此相反,血清同型半胱氨酸浓度钴胺和叶酸缺乏时都增高。钴胺缺乏时,有高达 500 μmol/L 的记载,中值 70 μmol/L;叶酸缺乏时,有高达 250 μmol/L 的报告,中值 50 μmol/L。钴胺缺乏病人,应用广谱抗生素抑制作为甲基丙二酸前体重要来源的肠内微生物丛,可使血清甲基丙二酸水平降至正常。但抗生素对这些病人的同型半胱氨酸水平增高无何影响,临床参数亦无任何改变。

钴胺治疗开始后 5 ~10 日内,由于钴胺缺乏所致甲基丙二酸和同型半胱氨酸增高即可恢复。叶酸缺乏所致同型半胱氨酸水平增高,也可在叶酸治疗后类似时间内恢复。钴胺缺乏继发血清甲基丙二酸和同型半胱氨酸水平增高时,即使是钴胺缺乏病人,应用药学剂量的叶酸亦无效验,但可使血液学改变明显好转(而神经精神改变则无改善或更加剧)。同样,叶酸缺乏引起的同型半胱氨酸增高,投予药学剂量的钴胺,亦无能为力。由于肾功能障碍或血管内容积匮乏所致甲基丙二酸和同型半胱氨酸增高,亦非该二维生素所能矫治的,除非同时伴有维生素缺乏。以单项维生素短程治疗后,复查血清甲基丙二酸和同型半胱氨酸水平,可以提供更多诊断信息。

除少数例外,血清钴胺水平 <350 pg/mL 或血清叶酸水平 <5.0 ng/mL 病人,钴胺或叶酸治疗后,不会出现血液或神经精神症候的改善,如果他们的血清甲基丙二酸和同型半胱氨酸水平是正常的话。因此以血清钴胺和叶酸水平为起始筛查试验,再以血清甲基丙二酸和同型半胱氨酸测定为随访试验,就有可能对多数病例的钴胺或叶酸缺乏作出诊断和鉴别(表 175-5)。如有可疑,可作经验性治疗,但是这些治疗试验可能很难实施(见后文),应作精密监护,争取作出确切诊断。另一可行方案是:先对病人精心观察,6 个月或 1 年后,复查甲基丙二酸和同型半胱氨酸。钴胺和叶酸缺乏时,血清钴胺、叶酸、甲基丙二酸和同型半胱氨酸浓度的一般表现归纳如表 175-6。

### 其他试验

还有很多试验,也已用于钴胺缺乏的诊断和随访。约半数恶性贫血病人血清中有作用于内因子的抗体(第 137 章),对此病为高度特异性。但也有约半数病例和其他病因性钴胺缺乏病例一样,不能以此诊断。常规 Schilling 试验(表 141-7)须准确留取 24 小时尿液,又因它是利用游离(即非蛋白结合性)钴胺,因此不但不能诊断严格素食主义者的钴胺缺乏,也不能发现常见得多的食物中钴胺吸收不良的病例。内因子抗体试验和 Schilling 试验是提供钴胺缺乏原因方面的信息,而不是反映钴胺本身缺乏之有无。在非寻常情况下以及钴胺治疗对胃肠症状无效的病例,要追查钴胺(和叶酸)缺乏的原因,因为通过这些检查,可能揭示尚需其他治疗的病变。有抗内因子抗体或 Schilling 试验异常但目前尚无钴胺缺乏迹象的病人,终生坚持钴胺治疗的作法已被认可,因为他们今后也许会发生缺乏。但两项试验中任何一项结果正常,绝不可据以排除钴胺缺乏的诊断或停止终生性治疗。

## 治疗

### 钴胺缺乏

钴胺口服每日 1 ~2 mg,是多数病人的首选疗法。●

**表 175-6**

**巨幼细胞性贫血时典型血清检查结果**

| 项目 | 正常水平 | 缺乏 | |
|---|---|---|---|
| | | 钴胺 | 叶酸 |
| 钴胺 | 200 ~900 pg/mL | ↓* | 正常 |
| 叶酸 | 2.5 ~20 ng/mL | 正常 | ↓* |
| 甲基丙二酸 | 70 ~270 nmol | ↑↑ | 正常 |
| 同型半胱氨酸 | 5 ~14 μmol | ↑↑ | ↑↑ |

*很多钴胺缺乏病人血清钴胺水平仍在正常范围的较低值(见正文)。叶酸缺乏时血清叶酸水平的情况也是如此。

对所有病因性钴胺缺乏来说,这样的剂量都与注射疗法同样有效,也许还更过之,因为口服量中约1% ~ 2%都是通过扩散吸收的。但对服药上可能不合作的病人,可以氰钴胺(cyanocobalamin)肌肉或皮下注射。有一种方案是氰钴胺1 mg注射每周1次,8周后,改为每月一次,终生坚持。住院病人和神经精神症候显著的病人,常注射更频,但并无证据表明收效更佳。完成每周注射一次的疗程后,可交代病人或其家属、亲友每月注射。注射和大剂量口服疗法都能立即收到同等程度的血液和神经系统疗效,但口服治疗后血清钴胺水平增高和甲基丙二酸水平减低都更明显。无论采用口服还是注射疗法,都必须让病人和家属充分了解到:坚持终生治疗是绝对必要的。由于钴胺费用低廉,又无副作用,因此宁可用药过多,不要失之过少。

### 叶酸缺乏

一般以叶酸1 mg片剂口服治疗,几乎都能收到满意效果,即使是有肠吸收不良情况的病人。常用量为每日1 ~2 mg。已开始恢复正常膳食的嗜酒者,一般只需治疗数周。但慢性情况如吸收不良、溶血、剥脱性皮病和需做血透的肾衰竭病人,叶酸口服即须无限期持续,一般是预防性用药。

### 钴胺和叶酸联合治疗的优点

由于至少25%钴胺缺乏病人也有叶酸缺乏,因此二者至少各1 mg的口服疗法很受青睐,应用日多。叶酸缺乏病人也可按此办理,因为它能保证钴胺缺乏的神经精神症候不被掩盖和失治。

### 输血及其他治疗①

由于中度甚至重度贫血病人,都能取得良好代偿,因此红细胞输入罕有必要。鉴于输血的费用和风险,应尽量避免输血。需要输血时,也要缓慢输入,因为常会发生体液负荷过重,以致酿成致死性充血性心力衰竭。唯一需要另加治疗的是钴胺或叶酸缺乏的某些基础性病因,如细菌增生时的抗生素,乳糜泻者的膳食调整等。

### 药物及其他病因

如果钴胺或叶酸缺乏是药物引起的,必要时可停药或减低剂量。如以氨甲蝶呤治疗风湿病(第278章),每日常予叶酸1 mg。其他原因时,可试用药学剂量的吡哆辛或硫胺,有时也能收效。

## 预后

钴胺或叶酸缺乏所致血液学改变,以适当维生素治疗后,很快即有回应。不出5日,网织红细胞开始增加,以后不久血细胞比容增高,约在数月内恢复正常。中性粒细胞和血小板计数及其他实验室改变,一般也在7 ~10日内恢复正常。如血液学改变未完全恢复,就应追查其他情况,如铁缺乏,甲状腺功能减退等。

钴胺缺乏引起的神经精神改变疗效如何,则较难预测。钴胺治疗肯定能使病情不致再有加剧,最常见的情况是取得部分或完全恢复。疗效可能在数日内出现,但也可能须经12 ~18月。恶性贫血病人发生胃癌的风险约增长1倍,发生甲状腺功能亢进或减退及其他多腺体功能衰竭综合征其他症候的风险也增加。

---

①此处标题是译者按本节内容姑拟,原书标题为"钴胺或叶酸缺乏",似欠妥。

——译者

### A级论证文献

❶Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin $B_{12}$, and vitamin $B_6$ on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: The Swiss Heart Study: A randomized controlled trial. JAMA, 2002, 288:973 -979.

经皮冠脉干预后叶酸、维生素 $B_{12}$ 和 $B_6$ 降低同型半胱氨酸对临床转归的影响,瑞士学者的随机对照研究证明:口服治疗半年后,重大不良事件的发生率明显减少。

❷Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood, 1998, 77:1241 - 1247.
钴胺 1 ~2 mg/d 口服,治疗钴胺缺乏有效。

## 推荐阅读

Clark R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin $B_{12}$ and folate deficiency in older patients. Am J Clin Nutr, 2003, 77:1241 - 1247.
作者等对高龄病人中维生素 $B_{12}$ 和叶酸缺乏的筛查,证明这些缺乏在老人中极为常见,对诊断的临床后果亦有阐述。

Vollset SE. Refsum H, Tverdal A, et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: The Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr, 2001, 74:130 - 136.
挪威霍达兰郡的群体筛查证明血浆半胱氨酸总量与包括心血管病因在内的各种病因性死亡率密切相关。

(王贤才 译;王小磊,范懿 校)

# 第 176 章

# 真性红细胞增多及相关病变

Ayalew Tefferi

英语"**红细胞增多**"(polycythemia)源出希腊,意为血细胞过多。但按惯例,此术语表达的红细胞增多,既指红细胞总量(red blood cell mass)真正增加(真性红细胞增多),也指假性增加(拟似红细胞增多)。前者可能反映克隆性骨髓增生性病变即真性红细胞增多症,也可能是红细胞量的非克隆性增加,常为红细胞生成素(erythropoietin)作用所致(继发性红细胞增多)。拟似或表观红细胞增多(apparent polycythemia)可能为血浆容量减少所致(相对性红细胞增多),也可能是对血红蛋白和血细胞比容(hematocrit)的分析失准,即大于参照区的第95百分值域(图176-1)。

## 表观红细胞增多

造成急性血浆脱失(即相对性红细胞增多)的临床情况,大多是一目了然无需专门试验以资证实的,如严重脱水,腹泻,呕吐,应用利尿剂,毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome),严重烧伤等。但慢性血浆容量缩减的情况,如Gaisbock综合征(伴有高血压和肾病的相对红细胞增多)和应激性红细胞增多(情感应激时的红细胞增多),则仍有争议。正确参照经种族和性别校正的实验室正常参照值,可以减少正常人因血细胞比容位于正常分布区间高值而被视为拟似或表观红细胞增多的误会。这些情况是无需从事包括红细胞总量测定之类资费不菲的诊断检查的。

## 继发性红细胞增多

正常红细胞生成,需要红细胞生成素(EPO)对红系祖细胞的刺激。这种造血生长因子主要是针对缺氧合成的35 kD糖基化蛋白,肾皮质小管旁毛细血管内皮细胞以其精密的氧感知机制测得缺氧而合成此物。EPO作用于红细胞生成的晚期爆式红系集落形成单位(BFU-E)和红系集落形成单位(CFU-F)(第159章)。贫血和缺氧都是促使EPO生成的生理刺激。

继发性红细胞增多时EPO产生可能增多,也可能不增多(表176-1)。EPO介导的继发性红细胞增多可分为缺氧和非缺氧推动的两类。非缺氧依托性继发性红细胞增多时,血清EPO一般是增高的,不受血红蛋白水平波动的影响。而由缺氧推动的继发性红细胞增多,血清EPO水平受血红蛋白回应的影响,待血红蛋白稳定在较高水平时,EPO水平亦常在正常参照范围内。由EPO引起的继发性红细胞增多,大多是获得性的。但也有例外,即常染色体显性高氧亲和性血红蛋白病(如Hb Chesapeake,Hb Heathrow;第172章)和常染色体隐性红细胞酶病:2,3-二磷酸甘油酸(DPG)变位酶缺乏(第170章)。

有些常染色体显性先天性红细胞增多病人,EPO受体基因有一活化突变,由此产生的C端截短受体

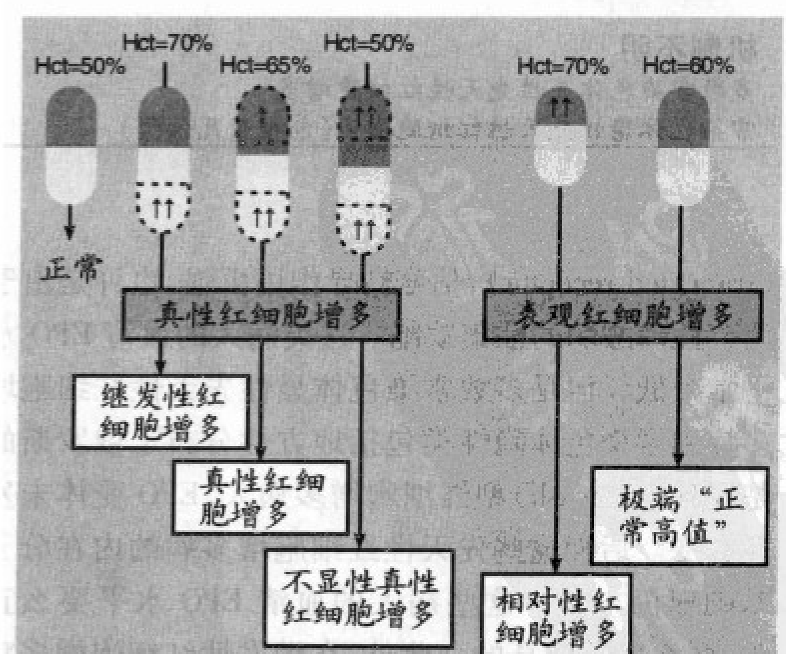



**图 176-1** 红细胞增多的克隆和非克隆性病因。Hct=血细胞比容。

**表 176-1**

**继发性红细胞增多病因**

| |
|---|
| **红细胞生成素引起的(EPO 介导性)** |
| ***缺氧推动的*** |
| 中枢性缺氧病变 |
| 慢性肺病 |
| 心肺血管右至左分流 |
| 高原居民 |
| 慢性一氧化碳接触(如抽烟) |
| 通气不足综合征(包括睡眠性呼吸暂停) |
| 末梢性缺氧病变 |
| 局限性 |
| 肾动脉狭窄或与此相当的肾病变 |
| 弥漫性 |
| 高氧亲和性血红蛋白病(先天性,常染色体显性) |
| 2,3-二磷酸甘油酸变位酶缺乏(先天性,常染色体隐性) |
| ***非缺氧依赖性***(病理性 EPO 生成) |
| 恶性肿瘤 |
| 肝细胞癌 |
| 肾细胞癌 |
| 小脑成血管细胞瘤 |
| 非恶性病变 |
| 子宫平滑肌瘤 |
| 肾囊肿 |
| 肾移植后 |
| 肾上腺肿瘤 |
| **EPO 受体介导性** |
| EPO 受体活化突变 |
| 某些常染色体显性先天性红细胞增多病例 |
| **药物性** |
| ***掺有 EPO*** |
| 雄激素制剂治疗 |
| **机制不明** |
| ***多数常染色体显性先天性红细胞增多*** |
| ***常染色体隐性先天性红细胞增多(包括楚瓦什型)*** |

(truncated receptor),信号转导作用更强,也许是由于调节性磷酸酶的征集缺陷。这类病人的血清 EPO 水平常减低。但是多数常染色体显性先天性红细胞增多症和常染色体隐性类包括地方性分布于俄罗斯的楚瓦什(Chuvash)型红细胞增多病人,EPO 受体未发现突变。后面这些先天性红细胞增多病的内在分子基础现仍未详。这些病人的血清 EPO 水平要么正常,要么也是增高的。此外,在继发性红细胞增多症的鉴别诊断中,还须包括药物诱导的(如掺有 EPO 的药物,雄激素等)。

## 检查

测定血清 EPO 水平,还不能对继发性红细胞增多的不同病因作出可靠鉴别。如家族史提示为先天性病因,即须测定 $P_{50}$(血红蛋白氧饱和度 50% 时氧压)。$P_{50}$减低符合高氧亲和性血红蛋白病及 2,3-DPG 变位酶缺乏(第 170 章)。先天性红细胞增多如 $P_{50}$正常,提示常染色体显性或隐性先天性红细胞增多。

获得性继发性红细胞增多时,实验室初查须包括动脉血红蛋白氧饱和度测定。如非中枢性缺氧状态,应检查肾血管,排除肾动脉狭窄(第 124 章)。如以上检查无所获,或血清 EPO 水平持续增高,可能要考虑肾、肝和中枢神经系统影像检查。如疑有 EPO 掺杂(doping),免疫印迹法(immunoblotting)能区分内源性 EPO 与外源性应用的重组 EPO。

## 治疗

无论血栓还是非血栓性并发症,继发性红细胞增多都比真性红细胞增多时明显为少。因此建议预防性放血(prophylactic phlebotomy)的血细胞比容水平,前者(55% ~60%)应比后者(40% ~45%)高。与肾移植及慢性阻塞性肺病相关的继发性红细胞增多时,血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂可以其诱导红系前体细胞凋亡的作用,而使血细胞比容水平明显减低。●,●

# 真性红细胞增多

现在把真性红细胞增多(polycythemia vera)与特发性血小板增多(essential thrombocythemia)及特发性髓外化生(agnogenic myeloid metaplasia)都列入慢性骨髓增生性病变(第 183 章)。因此真性红细胞增多是一种克隆性干细胞病,红系增生与生长因子无关,由此引起红细胞总量的增多。

## 流行病学

群体性流行病学研究提示真性红细胞增多的发生率稳定在每 10 万人口约 2.3 例。犹太人和亲子对(parent-offspring pairs)中发生率似较高,但尚未发现与

环境接触有何关系。诊断时中位数年龄约60岁,男性稍多。约70%病例是在40岁前诊断的,儿童罕见。

## 发病机制

真性红细胞增多虽是克隆性干细胞病,但其内在分子机制仍未明了。患者的红系祖细胞生长不但与EPO无关,而且对胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、白介素-3(IL-3)、粒细胞-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)、干细胞因子及血小板生成素(TPO)等敏感。这些情况提示有一异化信号转导途径,IGF-1受体基础磷酸化和红系前体细胞抗凋亡蛋白(antiapoptotic proteins)(Bcl-$X_L$)丰厚可能亦与此有关。

## 临床表现

越来越多的真性红细胞增多症,通过常规血细胞计数在无症状期发现,如有症状(表176-2),可分为以下3大类:血管舒缩、血栓出现及其他非血管症状。血管舒缩症状如头痛,头晕,短暂眼或神经改变,耳鸣,非典型胸部不适,感觉异常,红斑性肢痛症(erythromelalgia)等(图176-2)。红斑性肢痛症约见于5%以下病例,可能是小血管内血小板与内皮细胞相互作用及相关炎症和暂时性血栓性闭塞所致。有时很难区分血管舒缩性症候与血黏度增高症状,后者包括头部发胀、头昏、潮红、视觉改变、耳鸣、鼻出血、呼吸困难、血压增高等。

约20%真性红细胞增多病人以血栓形成出现,还有20%~30%病例诊断后10年内有过复发性血栓形成经历。动脉事件比静脉多,包括短暂缺血性发作及卒中,心肌梗死,指(趾)缺血等。腹部大血管血栓形成的发生率约10%,包括Budd-Chiari综合征及门静脉血栓形成(第144章)。其他静脉事件如海绵窦血栓形成(cavernous sinus thrombosis)及肺栓塞等。大出血少见得多,但服用阿司匹林类药物,可能诱发

**表176-2**

**真性红细胞增多症的临床和检查特征**

| |
|---|
| 白细胞持续增多 |
| 血小板持续增多 |
| 缺铁所致小红细胞征 |
| 脾大 |
| 全身瘙痒(浴后) |
| 非寻常性血栓形成(如Budd-Chiari综合征) |
| 红斑性肢痛(肢端触物感痛及红斑),见图176-2 |

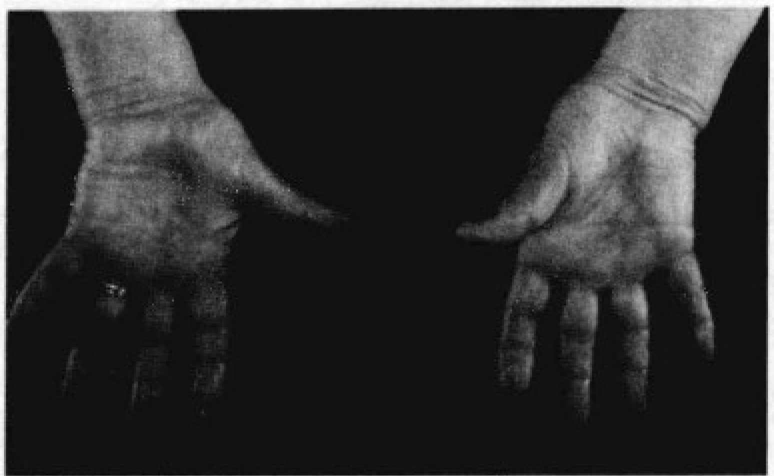


图176-2 红斑性肢痛所致手指和足趾疼痛、发红(第77章)。

大出血。皮肤黏膜小出血事件常见得多,如鼻出血,牙龈出血,淤斑等。

非血管症状如瘙痒及分解代谢亢进症候。瘙痒常因接触水(水源性)而更加剧,见于半数以上真性红细胞增多病人,可能严重到使病人难以坚持每日淋浴。分解代谢亢进症状如体重减轻,疲劳,出汗和夜间盗汗等。患者还可以消化性溃疡症状或痛风性关节炎的趾或关节痛而来就诊。

真性红细胞增多的未治病例,可呈多血质样,面部充血发红,并有掌红斑,网膜静脉腊肠样充胀。约70%病例脾肿大而能触及,并有早饱感(early satiety)。实验室检查可见白细胞增多(20%~43%),血小板增多(48%~63%),小红细胞征(50%~80%),血清尿酸、乳酸脱氢酶(红细胞更新加速的一般性指标)、维生素$B_{12}$及其结合量等水平增高。白细胞碱性磷酸酶积分常增高,但无诊断意义。

## 诊断

诊断真性红细胞增多(图176-3),只有具备以下两种情况时才有可能,即:(1)血红蛋白和血细胞比容水平超过经性别和种族调整的正常第95百分位数,并已证实高于患者的历史基线;(2)有真性红细胞增多症的相关症候(表176-2)。如无以上特征,应在3月后复查血像。如有其中一项,应做血清EPO测定。多数真性红细胞增多症患者,血清EPO水平是减低的,真性红细胞增多不会出现血清EPO水平增高。血清EPO水平减低或正常的可疑病例,骨髓检查可见典型改变(如细胞成分增多),巨核细胞增多(有时可见大型巨核细胞簇集),轻度网硬蛋白性纤维化(reticulinfibrosis),骨髓铁储备减少等。可疑

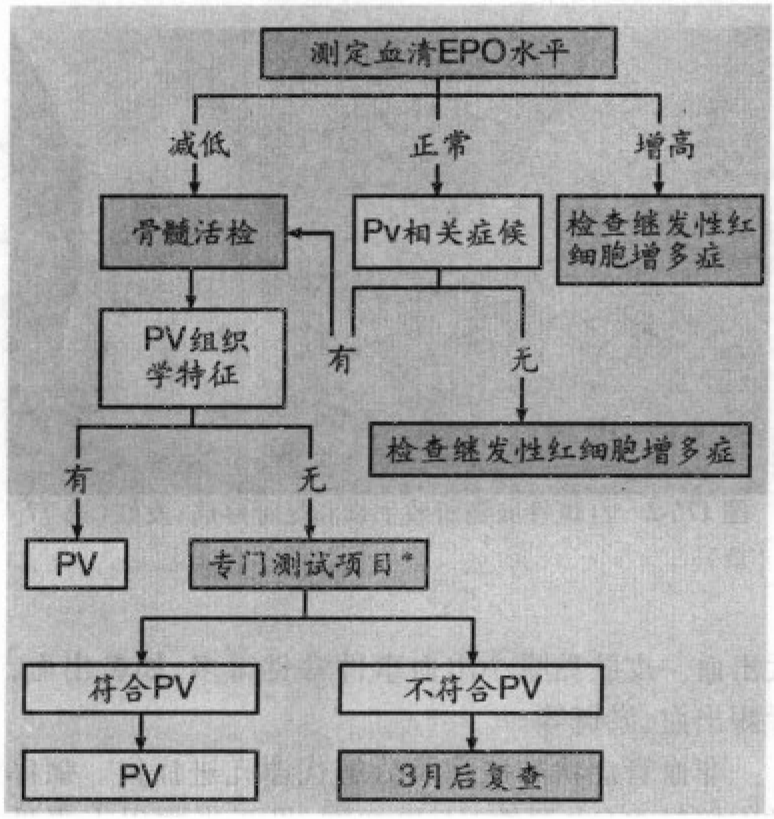



**图 176-3** 真性红细胞增多症(PV)的诊断途径。(真性红细胞增多症相关症候见表 176-2)。专门测试项目包括血小板生成素受体(c-Mpl)的骨髓免疫组化测定和反转录酶聚合酶链反应(RT-RCP)测定真性红细胞增多(PRV)-1 基因的中性粒细胞表达度。

病例如发现巨核细胞 c-Mpl 表达明显减低,也能支持组织学诊断。但细胞遗传学检查则诊断意义有限。末梢血中性粒细胞 PRV-1 表达测定能区分真性红细胞增多(表达度高)和继发性红细胞增多(未能检出),但此项检测技术尚未广泛开展。

## 预后和治疗

真性红细胞增多症患者的预期寿命在 10 年以

**表 176-3**

**真性红细胞增多症的风险分析**

**低风险**
年龄<60 岁,及
无血小板增多史,及
血小板计数<150 万/μL

**中度风险**
年龄<60 岁,及
无血小板增多史,及
血小板计数>150 万/μL,或
有心血管危险因素(特别是吸烟)

**高风险**
年龄≥60 岁,或
有血栓形成史

**表 176-4**

**真性红细胞增多治疗原则**

| 风险分类 | 年龄<60 岁 | 年龄>60 岁 | 育龄妇女 |
|---|---|---|---|
| 低风险 | 只作放血* | 无适用疗法 | 只作放血* |
| 中度风险 | 只作放血*† | 无适用疗法 | 只作放血* |
| 高风险 | 放血*<br>羟基脲或<br>α-干扰素 | 放血*<br>羟基脲‡ | 放血*<br>α-干扰素†§ |

* 小剂量阿司匹林是选项但非立足于循证基础。

† 如血小板计数>150 万/μL,应用阿司匹林即非所宜,可用细胞削减药物以控制显症性血小板增多。

‡ 已有一些初步证据支持细胞削减疗法外加用小剂量阿司匹林。

§ 根据非对照试验的安全证据。

上,但因有可能过早死于血栓出血性并发症和转化为伴有髓外化生的骨髓纤维化(第 183 章)及急性粒细胞性白血病(AML,第 193 章),预后仍比性别和年龄相当的对照组群体差。年龄 60 岁以上,有血栓形成史,只以放血法治疗,都被认为是不利危险因素(表 176-3)。低危和高危病人复发性血栓形成的发生率估计为 5% 和 30%。病程最初 10 年中,发生髓外化生和 AML 的风险分别约为 10% 及 5%。第二个 10 年中,发生病变转化的病人更多。

目前真性红细胞增多症的治疗主要是预防血栓形成性并发症。积极放血和现代支持疗法,已使中位数存活时间明显延长。放血之外,加用氯霉素口服或放射性磷($^{32}P$)静脉注射,可使早期血栓形成性并发症发生率明显减少,但是由于急性白血病发生率的增高,存活率也明显减低。●羟基脲(hydroxyurea)似比单作放血更能减低血栓形成风险,氯霉素和放射性磷则可使急性白血病的风险减低,但这些都是非随机试验的结果。

综上所述,真性红细胞增多的主要治疗仍是放血,目的是使白人男子的血细胞比容保持在 45% 以下,妇女和黑人男子在 42% 以下。这样的水平,可以减低过高的血黏度,改善脑血流,减少血栓形成性并发症的发生。只有血栓形成高危病人(表 176-4,表 176-3),除放血外尚须加用羟基脲,现已取得共识。能否通过特异治疗改变转化为髓外化生的风险,仍未充分肯定。

哌泊溴烷(pipobroman,美国尚无此药)治疗真性红细胞增多,疗效与羟基脲相当,但羟基脲多少有些致白血病作用,本品则无此弊端。●在非随机情况下,白消安(busulfan)和 α-干扰素对真性红细胞增多都有效,但未与羟基脲作过严格比较。阿那格雷(anagrelide)也在非随机情况下用过,治疗作用现仍未详。

随机试验表明:阿司匹林(每日300 mg)与双嘧达莫(dipyridamole)(每日75 mg)合用,不能改变血栓形成风险,而胃肠出血风险则可增加。但是近来的研究提示:小量阿司匹林,可使出血风险减低。现正以大规模随机试验,检验这种小剂量阿司匹林疗法。小剂量阿司匹林(每日量81~325 mg)治疗血管舒缩症状最为有效。选择性5-羟色胺重摄抑制剂帕罗西汀(paroxetin),治疗真性红细胞增多症伴有的瘙痒有效。

高危病人以细胞削减药(cytoreductive drug)补充治疗,减低血栓形成性并发症发生风险(表176-3),已被广泛认同,但无血栓形成病史的较年轻病人,如有心血管症状或血小板极度增多,是否作此处理,则仍有争议。细胞削减疗法对这类病人的治疗价值并未明确,除非血小板计数已>150万/μL,因为此时更值得关切的是出血素质而非血栓形成。

## A 级论证文献


❶Yildiz A, Cine N, Akkaya V, et al. Comparison of effects of enalapril and losartan on posttransplantation erythrocytosis in renal transplant recipients: Prospective randomized study. Transplantation, 2001, 72: 542-544.
依那普利和氯沙坦治疗肾移植后红细胞增多的前瞻性随机试验。

❷Vlahakos DV, Marathias KP, Kosmas EN. Losartan reduces hematocrit in patients with obstructive pulmonary disease and secondary erythrocytosis. Ann Intern Med, 2001, 134:426-427.
氯沙坦可使慢性阻塞性肺病和继发性红细胞增多症病人的血细胞比容减低。

❸Berk PD, Wasserman LR, Fruchtman SM, et al. Treatment of polycythemia vera: A summary of clinical trials conducted by the Polycythemia Vera Study Group. In Wasserman LR, et al (eds). Polycythemia vera and the Myeloproliferative Disorders. Philadelphia: WB Saunders, 1993, pp 166-191.
本文是真性红细胞增多症研究组就本病治疗提出的临床试验总结报告。

❹Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: The use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. Blood, 1997, 90:3370-3377.
羟基脲和哌泊溴烷治疗292例65岁以下真性红细胞增多症病例的报道。


## 推荐阅读


Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. Br J Haematol, 2001, 115:619-621.
有关真性红细胞增多症时瘙痒发生率、轻重和治疗效果的综述。

Fairbanks VF. Myeloproferative disease: Polycythemia vera: The packed cell volume and the curious logic of the red cell mass. Hematology, 2000, 4:381-395.
有关真性红细胞增多症时血细胞比容与细胞总量高度相关性的重要评述。

Prchal JT. Pathogenetic mechanisms of polycythemia vera and congenital polycythemic disorders. Semin Hematol, 2001, 3S (Ⅰ Suppl 2):10-20.
真性红细胞增多症和先天性红细胞增多症发病机制的综述,对继发性红细胞增多的各种病因论述甚详,并着重在先天性病因方面的讨论。

Tefferi A. Polycythemia vera. A comprehensive review and clinical recommendations. Mayo Clin Proc, 2003, 78:174-194.
真性红细胞增多症综述,并从循证基础提出临床建议。


(王贤才 译;王小磊,范铭 校)

# 第 177 章
# 出血性疾病:血小板和血管功能失常

Marc Shuman

正常导致血液凝固的序列过程是从血管损伤开始的,血管收缩即可使血流减少。血小板黏附受损血管的内皮下基质,与此同时,血小板也开始聚集,形成血栓(thrombus)(第 162 章)。很多药物都能从不同方面干扰止血机制(表 177-1),因此了解病人用药史极为重要。

## 发生机制

血栓形成与正常止血的发生机制相似,只是在活化、抑制或纤溶方面不同,形成病理性凝块。病变可能发生在:(1)血管壁(如动脉粥样硬化);(2)血小板(如骨髓增生性病变);(3)凝血调节系统(如抗凝血酶Ⅲ缺乏,因子Ⅴ Leiden)。但是病理性血栓形成的最常见原因,仍推血管内膜的解剖和生化改变。正常情况下内皮发挥的抗血栓形成机制,止血期间最为突显,而在非紊乱状态下,血管内皮是抑制血小板活化和血液凝固的。内皮细胞分泌组织纤溶酶原活化剂(tissue plasminogen activator),是血液中纤维蛋白溶解的主要活化剂。不仅如此,它们还制造血小板活化的强烈抑制剂,包括前列环素(prostacyclin)和外ADP酶/CD39,后者能迅速代谢活化血小板释出的二磷酸腺苷(ADP),从而防止血小板继续活化和集结。此外,内皮细胞腔面还表达凝血调节蛋白(thrombomodulin)、蛋白 S 及蛋白 C 受体。与凝血调节蛋白结合的凝血酶,由于促使蛋白活化,反而对凝血机制活化起抑制作用。活化蛋白 C(activated protein C, APC)及其辅因子蛋白 S,可使活化因子Ⅴ和Ⅷ降解,从而制止血液凝固。

与此相反,血管壁也有很多病理改变,能以促血栓形成方式,影响内皮功能。一方面,内皮衬里可能发生物理性破损,使得循环中血液接触到细胞外基质和组织因子。还有几种物质则能使完整内皮推动血栓形成。如白介素-1、组织坏死因子和内毒素就能使内皮纤溶酶原活化抑制剂-1(纤溶抑制物)和内皮组织因子增多。此外,内皮细胞还表达几种凝血因子的受体,包括因子Ⅴa,Ⅸa,Ⅹa,因此凝血一旦启动,就能在内皮细胞扩增。粥样硬化性斑块(atherosclerotic plaque)破裂如何启动病理性血凝造成血管闭塞,也是不难想见的(第 66 章)。

## 血小板

### 形成和动态

血小板(platelets)是盘形细胞,直径 2~4 μm,正常末梢血中即有此物(150 000~300 000/μL)。Wright 染色血片中,血小板胞浆蓝灰色,有红色颗粒,但无细胞核。

血小板是骨髓内称为巨核细胞(megakaryocyte)的巨大多倍体细胞产生的。巨核细胞成熟须经一系列在共同胞浆内的核复制(核内有丝分裂,endomitosis),形成4~6 叶的核,并在胞浆产生特异性颗粒。成熟后,巨核细胞的胞浆剖析为血小板单位,这些血小板即通过髓内窦状隙释入循环。血小板生成素(thrombopoietin)是一种造血生长因子,特异性作用于巨核细胞。重组血小板生成素现正就临床应用进行测试中。

白介素-11(IL-11)也能刺激血小板生成,并已获准用于高剂量化疗所致增生不足性血小板减少的治疗。

通常每个巨核细胞产生 1000~3000 个血小板。正常情况下,骨髓涂片每低倍镜野可以见到巨核细胞 3~10 个,但末梢血中不会出现。血小板在循环中经历 9~10 日。约 1/3 在脾库,它与循环中血小板自由

**表 177-1**

**可能影响止血的药物**

**有过引起血小板减少报道的药物**

*可能与免疫机制有关的**

| | |
|---|---|
| 奎宁或奎尼丁 | 雷尼替丁 |
| 磺胺复合物 | 西咪替丁 |
| 氨苄青霉素 | 达那唑 |
| 青霉素 | 普鲁卡因胺 |
| 噻嗪类利尿剂 | 卡马西平 |
| 呋噻米 | 对乙酰氨基酚 |
| 氯噻酮 | 保泰松 |
| 苯妥英 | 对氨基水杨酸盐 |
| α-甲基多巴 | 利福平 |
| 肝素 | 乙酰唑胺 |
| 洋地黄衍生物 | 阿那佐辛 |
| 阿司匹林 | 砷剂 |
| 丙戊酸 | |

*非免疫机制(溶血尿毒综合征或血栓性血小板减少性紫癜)*

| | |
|---|---|
| 噻氯匹定 | 丝裂霉素C |
| 顺铂 | 环孢菌素 |

*机制不明*

| | |
|---|---|
| 金化合物 | 吲哚美辛 |

**影响血小板功能的药物**

*主要抗血小板药*

| | |
|---|---|
| 阿司匹林 | 磺吡酮 |
| 葡聚糖 | 噻氯匹定 |
| 双嘧达莫 | |

*抑制血小板功能而使出血时间延长的药物*

非类固醇抗炎药
β-内酰胺抗生素
ε-氨基己酸(剂量>24 g/日)
肝素
纤溶酶原活化剂(链激酶,尿激酶,组织纤溶酶原活化剂)

**影响凝血因子的药物**

*诱导抗体抑制功能*

狼疮抗凝物[†‡]
  酚噻嗪类
  普鲁卡因胺
因子Ⅷ抗体
  青霉素
因子Ⅴ抗体
  氨基糖苷
因子ⅩⅢ抗体
  异烟肼

*维生素K依赖性凝血因子(因子Ⅱ,Ⅶ,Ⅸ,Ⅹ;蛋白C和S)合成抑制剂*

香豆素化合物
拉氧头孢

*纤维蛋白原合成抑制剂*

L-天冬酰胺酶[‡]

* 只收入已有多次报道并有抗血小板抗体生成的体外或体内证据的药物。
[†]不引起出血。
[‡]可能有血栓形成。

交换。在有血小板抗体产生的病变时,脾常成为血小板的破坏场地。继发性脾肿大类病变时(第164章),可因脾对血小板的隔离(splenic sequestration)而引起血小板减少。脾切除术后,血小板计数可能暂时增至$10^6/\mu L$以上。

末梢血片中血小板数的粗略估计(正常,增多,减少),即可能发现血小板数的异常减低。正常末梢血片中每高倍镜野(或油浸镜头)能见到血小板3～10个(第161章)。也可用自动化颗粒计数器对血小板直接计数。

## 血小板功能

血小板有3种类型的分泌颗粒:溶酶体,α－颗

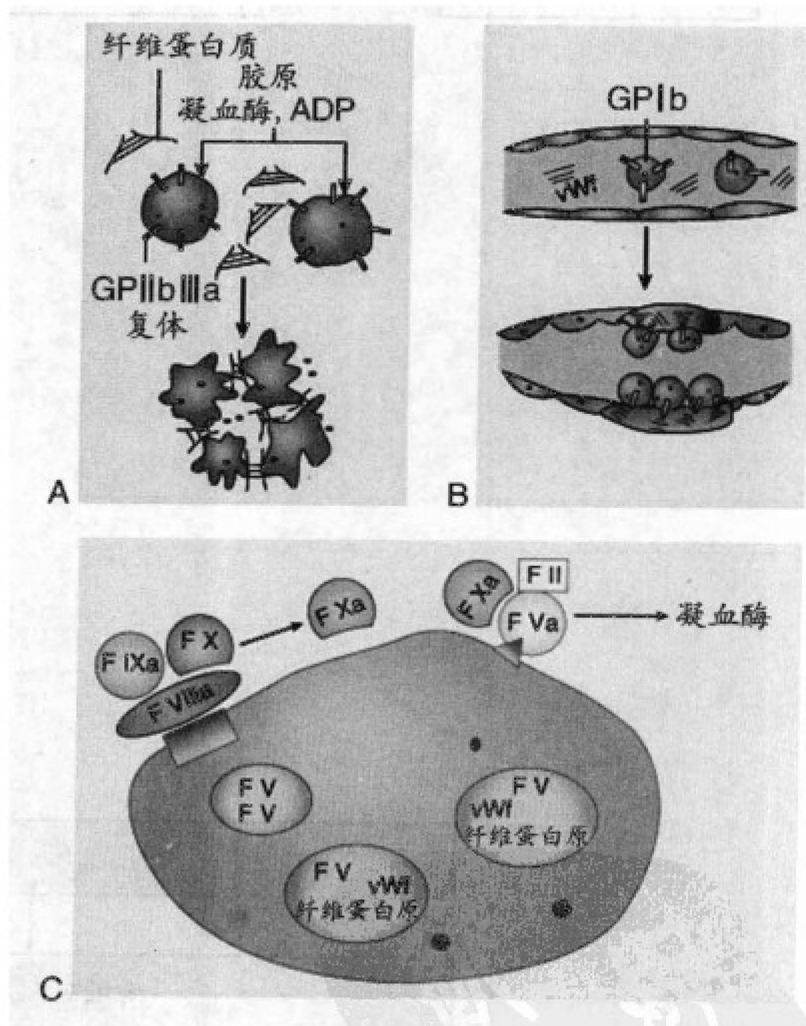



**图 177-1** 血小板黏附、聚集和促凝作用。A,血小板聚集。血小板被几种生理刺激激活,纤维蛋白原与特异受体GP Ⅱb-Ⅲa结合,即继以血小板聚集。B,血小板黏附。血管内皮损伤,暴露胞外基质。在高剪力下,von Willebrand因子(vWf)与血小板GPⅠb结合,血小板-vWf复合体再黏附在内皮上。C,血小板扩增凝血酶。凝血因子Ⅸa,Ⅷa和Ⅹ在血小板表面形成$Ca^{2+}$-依托性三分子复合体。因子Ⅹ活化被扩增几十万倍。凝血因子Ⅴa、Ⅹa与凝血酶原在血小板上形成$Ca^{2+}$-依托性三分子复合体。凝血酶形成也被扩增几十万倍。F=因子。

粒,致密小体(电子致密细胞器)。α-颗粒中含有血小板特异蛋白:血小板因子4;β-血小板球蛋白;还有几种生长因子,如血小板衍生生长因子(PDGF),内皮细胞生长因子(PD-ECGF),转化生长因子-β(TGF-β)等。α-颗粒还有几种止血蛋白,包括纤维蛋白原,因子V,还有巨核细胞合成的 von Willebrand 因子。致密小体(δ-颗粒)中有三磷酸腺苷(ATP),ADP,$Ca^{2+}$,5-羟色胺等物。

在各种物质作用下,血小板除了由胞内颗粒释出强烈缩血管物,并在血管损伤处聚集形成栓塞,还为

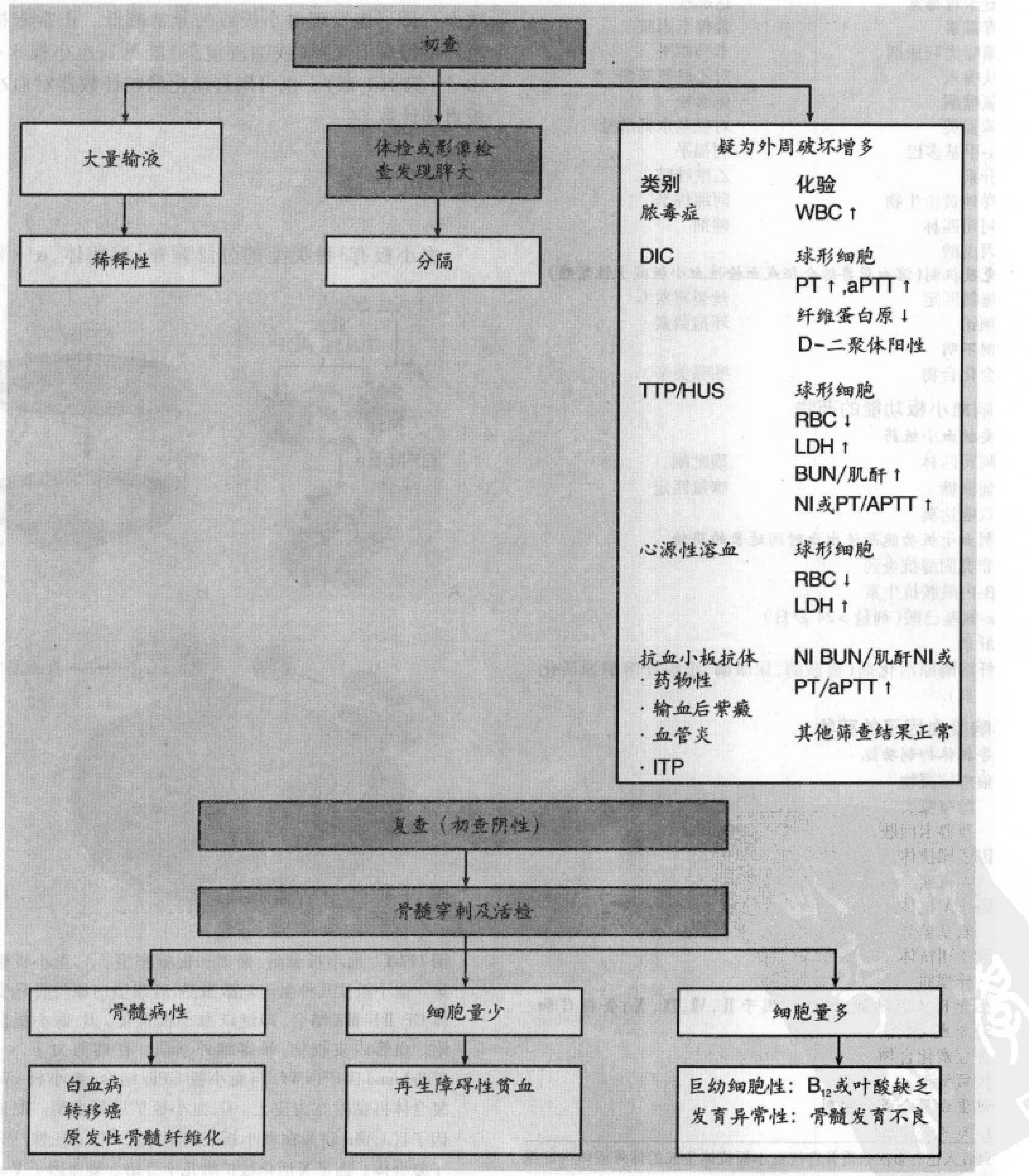



**图 177-2** 血小板减少的检查。Abn = 异常;aPTT = 活化部分凝血激酶时间;BUN = 尿素氮;LDH = 乳酸脱氢酶;NI = 正常;PT = 凝血酶原时间。

可溶性凝血因子活化提供活动表面(图177-1)。血小板活化暴露的特异受体,与因子Xa及Va结合,以此增加其局部浓度,加速凝血酶原(prothrombin)活化。因子X也在血小板表面被因子IXa和因子VIII(抗血友病因子)激活。

血小板有一种膜磷脂酶C,在活化剂刺激下,水解内原性磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol)为二甘油酸。后者在二甘油酸酯酶作用下,转化为花生四烯酸(顺-5,8,11,14-二十碳四烯酸)(arachidonic acid)。花生四烯酸是前列腺素合成酶(环氧合酶,第32章)底物,阿司匹林和非类固醇抗炎药抑制此反应;以后再转化为前列腺素。ADP诱导的聚集和释出,需要前列腺素内过氧化物 $PGG_2$;它与血栓烷 $A_2$(thromboxane $A_2$)都是强烈的血小板聚集剂。

## 血小板功能试验

### 出血时间(第162章)

血小板计数<90 000/mL或血小板功能失常时,出血时间(bleeding time)延长。但von Willebrand病时出血时间延长,不是由于血小板功能缺陷,而是缺乏对血小板发挥正常功能很重要的一种血浆因子(第178章)。出血时间的测试虽不完善,但却是测定血小板功能的唯一方法,与出血易感性相关。不过出血时间延长的病人,手术时虽有出血增加的风险,但也并非都有异常出血。

### 血小板聚集度测定

血小板对各种集结因素的反应,可以富含血小板的血浆或全血进行定量测试。聚集度计(aggregometer)即可测定体外聚集时的半定量和定性参数,在诊断血小板先天性性质失常时意义最大。

## 血小板计数异常

### 血小板减少

血小板生成、分布和破坏失常,都可使血小板减少(thrombocytopenia)(图171-2)。骨髓检查可见巨核细胞数量减少:细胞量整体减少或有异常细胞浸润。

血小板生成减少也可能由于巨核细胞成熟失常。维生素 $B_{12}$ 或叶酸缺乏,都可由于无效血小板生成(ineffective thrombocytopoiesis)致使血小板缺乏(第175章)。同样,造血性发育不良(hematopoietic dysplasia)时,亦常有血小板生成异常(第174章,第182章)。这两种病变时,巨核细胞数一般是增多的。但造血性发育不良时,巨核细胞外形可能失常,如有时见到单叶核的小巨核细胞。

**表177-2**

**血小板减少的相关病变**

**造血干细胞发育不良**
再生障碍性贫血
骨髓损伤:如由于药物,化学品,电离辐射,乙醇,感染
先天性和遗传性血小板减少
伴有辐线缺失综合征的血小板减少
Wiskott-Aldrich 综合征
May-Hegglin 反常

**正常骨髓被挤占**
白血病
转移瘤(前列腺癌,乳腺癌,淋巴瘤)
骨髓纤维化

**无效血小板生成**(巨核细胞数量正常或增多)
钴胺或叶酸缺乏
造血性发育异常综合征

**血小板破坏增多**
免疫性病变
- 特发性血小板减少性紫癜
- 继发性病因:
  - 癌症:慢性淋巴细胞性白血病,淋巴瘤,系统性自身免疫病(SLE,结节性多动脉炎)
  - 传染病:传染性单核细胞增多症,CMV,HIV
  - 药物:奎宁或奎尼丁,肝素,磺胺药(表177-1)

非免疫性病变
- 弥散性血管内凝血
- 海绵状血管瘤
- 血栓形成性血小板减少性紫癜
- 溶血-尿毒综合征
- 脓毒症
- 疟疾
- 阵发性睡眠性血红蛋白尿
- 先天性发绀型心脏病
- 急性肾移植排异

**分布失常**
脾功能亢进

**稀释性**
输液所致

CMV=巨细胞病毒;HIV=人类免疫缺陷病毒;SLE=系统性红斑狼疮。

## 血小板外周破坏增多（表177-2）

### 免疫性病变

以下3种类型的免疫反应可使血小板过早破坏：(1)产生针对血小板膜抗原的自体抗体；(2)免疫复合体与血小板Fc受体结合；(3)血小板表面有补体结合而溶解。

#### 特发性血小板减少性紫癜

特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura;ITP)(图177-3)是一种自身免疫性出血性疾病，特征为有针对自身血小板的抗体产生，血小板即在脾（其次是肝）中通过吞噬作用而破坏。ITP时，脾是破坏血小板的主要网状内皮部位，也是合成该抗体的主要部位。儿童时期的ITP常为急性，多因病毒感染所致。男女儿童发生率相同。成人起病常较缓渐，无前驱病，慢性经过。但也有少数成人病例是急性起病的。成人ITP，90%都在40岁以下，妇女与男子之比为3～4:1。有些病人血清中有抗血小板核蛋白Ⅱb和Ⅲa的抗体。这些人即可发生淤点、淤斑和鼻出血。妇女可能月经过多。早年文献中死亡率约5%，现在估计已大为减低。不良危险因素有血小板高度缺乏(<15 000)，高龄，伴有出血素质。约1%病例发生脑出血。

诊断ITP，须查可使血小板外周破坏增多或生成减少的内在系统性疾病。查体脾不大，但儿童ITP可因病毒感染而使脾大。ITP时血红蛋白正常，除非已有显著出血。末梢血涂片为正常色素正常细胞性红细胞。同样，白细胞计数和分类亦正常，但儿童测定结果可能反映前驱性病毒感染的情况。血小板表面检出抗血小板抗体有何意义，现仍未详，多数检查方法都不能区分与血小板Fc受体结合的自体抗体和免疫复合体，也不能区分特异性抗血小板抗体和非特异性吸附的IgG。好在多数ITP病例诊断都是一目了然的，无需由抗血小板抗体求证。但病情复杂的病例，抗体检查可能有助。但与血小板相关的IgG水平，并不与血小板减少程度平行。95%以上慢性ITP病例都是IgG抗体。

如一般临床和血液学检查皆未发现血小板减少的系统性病因，就应作骨髓检查。ITP时骨髓正常，但巨核细胞数可能增加。



图177-3 急性特发性血小板减少性紫癜常以这种紫癜性损害出现，不过在病人就医时，可能已比这分布更广。重要的是必须注意，与此表现完全相同的紫癜，亦可见于其他很多病因时。（由Forbes CD, Jackson WF: Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London, Mosby, 2003. 惠允引用。）

儿童ITP为自限性。约70%患儿可在4～6周内恢复。成人病例是否需要治疗，视出血轻重和血小板减少程度而定。如无症状，血小板计数>40 000/μL，可作观察，定期评估，了解病情的天然波动。血小板<20 000/μL的病人一般都有症状，故需治疗。血小板计数>30 000/μL并有出血的病人，可能有抗体引起的获得性血小板功能失常。伴有ITP的出血，初治可用强的松(prednisone)，剂量1～2 mg/(kg·d)。强的松能抑制巨噬细胞对抗体包被血小板的吞噬，并能抑制抗体合成。80%～90%病例的血小板计数，可在2～3周内增至止血所需水平。如治疗4周后，血小板计数仍<50 000/μL或低于正常，即可认为类固醇治疗无效。一旦血小板增至峰值并趋稳定，类固醇即应缓渐抽减。但在抽减期间，多数(>90%)病人的血小板减少还会复发。因此强的松治疗主要用于急性出血的处理。

有活动性出血或需作大手术的病例，另一有效处理方法是静脉注射丙种球蛋白。多数病例在静脉注射免疫球蛋白(IVIG)浓缩物后3～5日内，血小板计数即可增高，这是最快捷的有效疗法。但疗效常为暂时性，下月血小板计数即可减至基线水平。罕见情况

下,也有在反复输注丙种球蛋白后,停止治疗仍能保持缓解的。据认为IVIG作用是由于它能封闭巨噬细胞上的Fc受体,从而抑制其吞噬作用。剂量为1 g/(kg·d),连用2日。此后80%病例血小板计数可增至50 000/μL以上。费用较低的备选疗法是抗Rh抗体:Rho GAM,主要机制亦与IVIG同,即对网状内皮系统的封闭。

由于类固醇和IVIG治疗,大多不能取得持久缓解,因此严重血小板减少病人需要更确切的治疗。脾切除虽能使70% ITP病人的血小板计数改善,约60%病例可望获得持久缓解,但具体哪个病人能从中收效,尚无良策可资测试。脾切除后不出数日最多1~2周,血小板计数即可增加。

慢性ITP脾切除治疗无效时,还有一些疗法可能取得部分或完全缓解。达那唑(danazol)200 mg每日3次,约可对40%慢性ITP病人诱导缓解。但收效较迟,需经4~6周。作用机制不明。长春碱(vinblastine)和长春新碱(vincristine)静脉注射,也能使ITP病人血小板计数在1~2周内增高,但疗效也是暂时性的,不能持久。

免疫抑制剂环磷酰胺(cyclophosphamide)和硫唑嘌呤(azathioprine)可使20%~30%慢性ITP病人的血小板计数增高。但这些药物的可能效益,须与其中毒性风险仔细权衡。据一小组病例分析,约60%顽固性ITP病例在联合化疗下完全获解。另据报道,脉冲式大剂量地塞米松(dexamethasone)对顽固性ITP也有效。

妊娠期间ITP的处理更为复杂,因为尚须顾及母体抗体对胎儿引起血小板减少的风险。新生儿脑室出血、胃肠出血和死亡都有记载。要注意确定母亲在妊娠前是否已有ITP。如果ITP是在妊娠期间始发的,则新生儿发生严重出血的危险即微不足道。反之,妊娠前有ITP史的妇女所产新生儿,约20%将有血小板严重减少。这类孕妇除须治疗本身ITP外,还应建议剖腹产(cesarean delivery),以减少新生儿颅内出血风险。

**血小板抗体与系统性疾病**

有几种病变时,骨髓巨核细胞数正常或增多,但有针对血小板的抗体,引起血小板减少。抗体引起的血小板破坏,见于淋巴增生性病变如慢性淋巴细胞性白血病(第192章)和淋巴瘤(第194章,第195章)。一般说来,治疗基础性恶性病变,也可使血小板减少得到改善。免疫性血小板减少也见于非血液肿瘤时,但这种联系是否出于偶然,现仍未详。免疫抑制疗法(如强的松)可使血小板计数改善。

免疫性血小板减少常见于**系统性红斑狼疮**(SLE)时(第280章)。现在还不清楚这种联系是由于特异性抗血小板抗体(针对共同抗原的抗体也已在血小板上发现),还是免疫复合体所致。血小板计数常为轻至中度减低。治疗一般是针对SLE,因为多数病人还有该病的其他症候。有时只有其血液学证据,并不符合诊断SLE所有条件的病人,也有免疫性血小板减少发生。很难对这样的病人作出脾切除术治疗的决定,因为以后可能出现SLE的其他症候。如果血小板严重减少(<10 000/μL),别无其他SLE并发症存在,则脾切除术就是合理抉择。如果血小板只是中度减少(23 000~40 000/μL),无大出血问题,可能以周密观察为上策。正在服用强的松的SLE病人,每月静脉注射环磷酰胺1次,剂量0.75~1.0 $g/m^2$体表面积,可使血小板计数在2~18周内恢复正常。这样的治疗可使类固醇剂量大为缩减。更新免疫抑制剂(如环孢菌素)和抗肿瘤药(如利托单抗〈ri-tuximab〉)治疗顽固性ITP有效,也已有少量病例报道。

与抗血小板抗体有关的血小板减少,病毒性疾病时亦有报道,包括传染性单核细胞增多症(第371章),人类免疫缺陷病毒(HIV)感染(第419章),巨细胞病毒(CMV)感染(第370章)等。传染性单核细胞增多症和CMV感染时的血小板减少常为自限性,可于3~4周后恢复。但严重血小板减少时,可能仍须短程应用糖皮质激素。免疫反应性尚未确定。HIV感染病人,血小板减少时是否已有发展完全的获得性免疫缺陷综合征(AIDS)还不一定。病因常是多方面的:(1)感染使骨髓被肉芽肿性组织取代,致使血小板破坏增多或抑制血小板生成;(2)用于治疗AIDS或相关感染的药物抑制造血;(3)患者自身血小板的免疫性破坏。已从这些病人中发现与血小板相关的抗体,原因不详。在免疫机制削弱的情况下,应用强的松是有害的。脾切除术的缺点是可使免疫系统进一步削弱。轻至中度血小板减少时,齐多夫定(AZT)治疗有时可使血小板计数增加。急性出血时,

**表 177-3**

**贫血与血小板减少症的鉴别诊断**

| 诊断性检查 | 自身免疫性疾病(Evans综合征或胶原-血管病) | 弥散性血管内凝血 | 血栓性血小板减少性紫癜或溶血-尿毒综合征 |
|---|---|---|---|
| 末梢血涂片 | 小球形红细胞 | 裂红细胞(+) | 裂红细胞(+ + +) |
| 网织红细胞计数 | 增多(+ + +) | 正常或增多(+) | 增多(+ + +) |
| Coombs 试验 | 阳性 | 阴性 | 阴性 |
| 凝血试验 | 正常 | 异常(+ + +) | 正常或异常(+) |

IVIG 可使血小板计数在数日内增加。

能引起免疫性血小板减少的药物,已报道 50 种以上(表 177-1),但能得到肯定证实的不多。奎宁和奎尼丁常引起免疫性血小板减少,药物依托性抗体亦已得到证明。磺胺药如磺胺异噁唑(sulfisoxazole),氨苯磺胺(sulfonamide),磺胺甲氧嗪(sulfamethoxypyridazine),磺胺二甲嘧啶(sulfamethazine)等能引起免疫性血小板减少亦已得到证明。还有氢氯噻嗪、苯妥英、甲基多巴、肝素和洋地黄衍生物引起免疫性血小板减少的报道。多数病例都须有药物存在,促使抗体结合和血小板减少,停药后不出数日,血小板计数即可恢复正常。糖皮质激素不能加速恢复。无论是否有可疑致病药物,检查血小板抗体都有助于血小板减少病因的确定,但试验须在该药已由血浆清除后进行。再者,抗体形成和与血小板结合,也可能是药物代谢物而非其母体化合物所致。这样除非以其代谢物的特异性测试,就可能是阴性结果。

与**肝素治疗**有关的血小板减少发生率似为 3% ~5%,牛制品高于猪制品。初治数日后,血小板计数常渐减低,很少发生出血。停用肝素后,很快恢复。但如血小板减至 50 000/μL 以下,或血小板减少与新发血栓有关,肝素治疗即应停止。常用治疗量和极低量肝素,都有发生血小板减少的报道,如血液透析和冲洗血管导管所用小量肝素,以及在血管重建(revascularixation)的介入性操作时。抗体似作用于肝素与血小板因子 4 的复合体,该因子是葡萄糖氨聚糖 α 颗粒成分,对肝素亲和性高。低分子量肝素(LMWH)也能引起免疫性血小板减少。肝素引起的免疫性血小板减少时,约 50% 病例的抗体对 LMWH 有交叉反应(第 33 章)。只要肝素停用并已由循环清除,肝素诱导血小板减少的疑似诊断即可证实。检验的要点是证明肝素和病人血清能使正常血小板激活,肝素诱导血小板减少的病人,有发生动(静)脉血栓形成的风险,治疗上也很为难,因为无论未分化肝素还是 LMWH 治疗都属禁忌。另一急性抗凝疗法是用低分子量直接凝血酶抑制剂(阿加曲班,argatroban),水蛭素同类物(来匹卢定,lepirudin),类肝素(达那肝素,danaparoid),直至华法林发挥抗凝作用。肝素诱导血小板减少病人有过心血管手术的,更易丧失肢体;有肾衰竭的,更易死亡。总体言之,血小板减少程度是死亡、血栓发展和截肢的最重要预测指标。

## 非免疫性疾病与血小板消耗增多

### 弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation;DIC)时,凝血机制被病理性激活,凝血酶形成,以后造成循环中血小板脱失。

### 血栓形成性血小板减少性紫癜

血栓形成性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura;TTP)为一原因不明性罕见病变,特征是血小板高度缺乏,微血管病性溶血性贫血(见于 96% 以上病例),以及神经系统异常改变(见于 92% 以上病例)。发热和肾受累(蛋白尿,血尿,氮质血症和管型)分别见于 98% 和 88% 病例。肾脏改变常较轻,肌酐很少超过 3.0 mg/dL。氮质血症(azotemia)在病情缓解时常亦消失,不同于溶血-尿毒综合征(hemolytic-uremic syndrome)时(讨论见后)。受累脏器中,小动脉和毛细血管被一种透明物封堵,主要构成于血小板栓和管壁沉积的纤维蛋白。几乎任何脏器都可受累。

近顷资料提示:很多非家族性 TTP 病例是 von Willebrand 因子-裂解蛋白酶的抑制剂引起的,而家族性病例似乎是该酶的结构性缺乏所致。与此相反,溶血-尿毒综合征病人既无 von Willebrand 因子-裂解蛋白酶缺乏,也非 von Willebrand 因子缺陷导致对蛋白酶的抗拒性。

症状起伏不定,也许与血小板聚集和解聚(disaggregation)有关。因此病人可能出现短暂头痛、失语(aphasia)或木僵(stupor),旋即恢复机敏。

表 177-4

血小板减少和微血管病性贫血的相关疾病

| |
|---|
| 血栓形成性血小板减少性紫癜 |
| 溶血－尿毒综合征 |
| 弥散性血管内凝血 |
| 恶性高血压 |
| 子痫 |
| 血管炎 |
| 系统性红斑狼疮 |
| 结节性多动脉炎 |
| 海绵状血管瘤（Kasabach-Merritt 综合征） |
| 癌症扩散 |
| 肾脏同种移植排异 |
| 人造心瓣膜 |
| 恶性血管内皮瘤病 |

血小板减少和贫血急性发生,末梢血片上红细胞有微血管病性改变(彩页9图177-4)而无其他病变证据时,应想到TTP(表177-3,表177-4)。这些改变与DIC时虽相似,但TTP病人凝血试验改变甚微。Evans综合征既有自身免疫溶血性贫血,又有自身免疫性血小板减少,但它在末梢血片上的特征是小球形红细胞(microspherocytes)而不是裂红细胞(schistocytes),Coomds试验亦为阳性。TTP合并SLE亦偶有报道。但较常见的情况是:SLE病人有免疫性血小板减少和慢性病贫血或免疫性溶血性贫血(第169章,第280章)。与口服避孕药及妊娠相关的TTP亦有报道。

诊断TTP多数病例都是一目了然的。如有存疑,牙龈、皮肤或骨髓活检可能有助,约40%～60%病例可望获得阳性结果。重要的是确定诊断并迅速开始治疗,因为宕延可能造成严重发病率和死亡率。未治病例大多数在3月内死亡。TTP的治疗,首选大容量血浆置换(约以2倍正常血浆进行置换)。经此处置,约70%病例可获治愈。大容量血浆输入而不作分离提取,有时也能诱导缓解,此时同时进行血浆置换是非常必要的。再者,由于血浆反复输注常甚必要,因此血浆置换实更便于TTP的处理,因为它能防止血量过度扩张,减少心血管风险。提示治疗收效的最佳指标是血小板计数增加。血浆去除或输注应持续到血小板计数正常和稳定。此后贫血和神经症候一般也会恢复正常。约10%病例的TTP是慢性复发性的。慢性TTP病人缓解期,血浆中含有von Willebrand因子的大型异常多聚体。

有几项报道指出接受非亲缘供体同种骨髓移植的人,存在TTP的异常风险(第166章)。可能与激烈调理疗法的内皮损害有关,这种情况下发生的TTP,虽经严格治疗恐亦转归不良。

**溶血－尿毒综合征**

溶血－尿毒综合征(hemolytic-uremic syndrome)主要是婴幼儿疾病,成人罕见。像TTP一样,溶血－尿毒综合征也会发生微血管病性贫血,但血小板减少只是轻至中度,无神经系统改变。与TTP不同的是:急性肾衰竭是它的突出表现,患者常需血透析。严重高血压也是突出症候。儿童常以消化道症候、腹痛和腹泻前来就诊。妇女可在产后和服用避孕药期间发生溶血－尿毒综合征。

奎宁、法莫替丁(famotidine)和噻氯匹定(ticlopidine)对TTP及溶血－尿毒综合征样综合征的确切或可能因果关系,已被肯定。在已报道的所有其他药物中,除引起剂量相关性毒性的药物外,究竟是因果还是偕发(coincidence)关系,在已发表的病例中并未区分。癌症病人在丝裂霉素C(mitomycin C)和顺铂(cisplatin)化疗期间,也有发生TTP和溶血－尿毒综合征的报道。

**脓毒症**

革兰阴性菌脓毒症比革兰阳性菌脓毒症常见,可使血小板破坏加速,也许是细菌性免疫复(合)体与血小板结合所致。可使血小板高度减少。

## 血小板分布异常

脾肿大时,血小板存留增多(如Gaucher病,充血性脾肿大,淋巴瘤等),而使血小板减少(第162章)。但血小板低至30 000～50 000/μL的也不常见。

## 稀释性血小板减少

失血时以浓集红细胞或非新鲜全血补偿,可能发生血小板减少。补充1容量血液,血小板约能剩下35%～40%,补血2～3容量,很少会因血小板减少而发生微血管病性出血。只有在血小板减少和出血情况下,才须输入血小板。

## 血小板增多

血小板计数增多,超过正常范围,反映血小板生

成增多,原因不外反应性或为骨髓增生性病变所致。血小板增多症(thrombocytosis)大多是某一基础病变引起的,无相关并发症。但如果是造血系统的原发性病变引起的,即可因血小板增多而引起严重出血及血栓形成性并发症,因此确定病因甚为重要。

### 特发性血小板增多

特发性血小板增多(essential thrombocythemia)是一种骨髓增生性病变,另于本书第183章讨论。其他骨髓增生性病变如原因不明性髓外化生(第183章)和真性红细胞增多(第176章),也都伴有血小板增多。慢性粒细胞性白血病时血小板计数亦可增高,但很少引起并发症。

### 反应性血小板增多

很多无关疾病也能使血小板计数增高(但很少>$10^6/\mu L$),这些疾病如缺铁性贫血(第167章),出血,脾大(第164章),炎症性病变特别是炎症性肠病(第142章),肿瘤(如肺及胃肠肿瘤),类白血病反应(leukemoid reaction)(第163章)等。

反应性血小板增多(reactive thrombocytosis)可使血栓形成风险增高一事,尚无翔实证据。因此不应急于矫治。只要原发病得到有效治疗,血小板计数即可恢复正常。

## 血小板功能失常

### 获得性血小板功能障碍

#### 药物抑制血小板功能(表177-1)

非类固醇抗炎药(NSAID)因阻断前列腺素合成血小板而抑制血小板功能(第32章)。阿司匹林(乙酰水杨酸,ASA)可使前列腺素合成酶不可逆性乙酰化,而使血小板在其存活期间功能障碍(第33章)。1片(300 mg)阿司匹林,即能产生这样的作用,所幸正常人这样的作用不致使出血增多,但von Willebrand病和凝血因子严重缺乏(因子Ⅷ或Ⅸ)病人,可能发生严重出血(第178章)。因此这些病变时阿司匹林应予禁忌。

大剂量β-内酰胺类抗生素如青霉素及其相关化合物,可使血小板功能失常,停药后尚能持续2~3日。发生机制不详。由于出血时间延长,患者出血可能增多。

#### 肾衰竭

肾衰竭病人血小板功能失常(第117章)。现在还不清楚是哪种尿毒症代谢物引起这种功能改变。尿毒症时积累的胍基琥珀酸(guanidosuccinic acid)和酚化合物,能抑制血小板聚集。尿毒症和血小板减少一样,血小板黏附和活化也不正常。但血小板减少时一般改变较轻,可能是基础性肾病引起的。

尿毒症性出血常见于皮肤黏膜,反映血小板和血管止血功能失常。出血时间延长,但须排查其他可使出血时间延长的病因(如药物,先天性血小板障碍,von Willebrand病等)。尿毒症时血细胞比容减低(<24%),亦可使出血时间延长。输入浓集红细胞,使血细胞比容增至26%以上,出血时间即可改善。凝血试验正常。

尿毒症病人出血时,必须想到结构性损害及其他止血异常,因为由血小板异常引起的实很罕见。如果认为肾衰竭的止血缺陷是导致出血的重要因素,则血或腹膜透析常能矫治止血缺陷。如出血时间仍长,病人仍在出血,可试用小量雌激素(如依诺马林〈enopremarin〉0.6 mg/kg, qd×3),1-去氨-8-D-精氨酸降压素(DDAVP)0.3 μg/kg, qd×2,或冷沉淀物(cryoprecipitate)1袋/7 kg。三者都能使血浆Ⅷ因子水平(抗血友病因子/von Willebrand因子)水平增高,但疗效仍不能充分肯定。输入血小板常无功效。

#### 肝衰竭(第156章,第157章,第179章)

肝病时血小板功能有时亦有改变,何以如此,出血时影响有多大,现仍未详。中度肝病时,出血时间可能延长,此时血小板计数在90 000/μL以上。据报道DDAVP能使这些情况下的出血时间改善。肝衰竭时更为常见,出血素质是凝血因子缺乏所致。

#### 异常蛋白血症(第196章)

多发性骨髓瘤和Waldenström巨球蛋白血症时,有一部分病人血小板功能失常。出血时间延长,出血可达中度。如异常蛋白(paraprotein)水平因血浆置换及化疗

而减低,出血时间和出血即可改善,提示异常蛋白对血小板功能有直接影响。异常蛋白可能是通过抑制血小板与纤维蛋白原相互作用而影响血小板功能的。

### 获得性贮库病

血小板可因贮存颗粒丧失而发生轻度功能改变。有过这样贮库病(storage pool disease)报道的情况包括需做心肺转流(体外循环)(cardiopulmonary bypass)的手术,毛状细胞性白血病,有抗血小板自体抗体的病变等。但心肺转流后发生的血小板功能失常是暂时性的,术后24小时以后临床意义即不大。

### 骨髓增生性病变

特发性血小板增多时,血小板功能可能失常,原因不明性髓外化生时亦有此情形,但较前者为少(第183章)。特发性血小板增多时一般是在血小板计数 $>10^6/\mu L$ 时出现异常的,表现为异常出血或血栓形成,或二者兼有。功能性改变虽非特异性,但出血时间延长表明患者有出血风险。治疗血小板增多性出血,应尽快减低血小板计数。

## 遗传性血小板功能失常

这些罕见病时,也有类似出血病史。患者反映生而即有易显青紫,鼻出血,静脉穿刺、拔牙及其他涉及止血的操作后长时渗血(oozing)不已现象。

### GLANZMANN 血小板功能不全

Glanzmann 血小板功能不全(thrombasthenia)为常染色体隐性出血病,特征是出血时间延长,血小板不能在ADP、肾上腺素、胶原或凝血酶刺激下正常聚集。Glanzmann 血小板减少症时,正常作为活化血小板纤维蛋白原受体的两种胞膜糖蛋白(GPⅡb/Ⅲa)明显缺乏(图177-1),而血小板与纤维蛋白原结合,是血小板聚集所必需的。诊断可由血小板GPⅡb/Ⅲa缺乏而证实。血小板计数都是正常的。

### BERNARD-SOULIER 综合征

这是常染色体隐性疾病,原因是血小板膜糖蛋白复合体GP16-Ⅸ缺乏,故末梢血片上,可见“巨型”血小板。血小板计数常有轻度减低。实验室检查血小板对ADP、胶原或肾上腺素仍能正常聚集,但对利托菌素(ristocetin)则否。由于von Willebrand因子结合缺陷,血小板不能对内皮下结缔组织正常黏附。

### 贮库病

常染色体显性遗传,血小板贮存颗粒数量或内涵减少,可能是巨核细胞中颗粒形成失常所致。患者出血倾向轻微,女性居多。致密颗粒(dense granules)缺乏时,由于ADP分泌不足,血小板聚集失常。致密颗粒储库病还见于另几种先天性病变时,包括Hermansky-Pudlak综合征(HPS)和Chédiak-Higashi综合征时的眼及皮肤白化病,Wiskott-Aldrich综合征,以及一种有血小板减少和桡骨缺失的综合征。HPS病人眼与皮肤白化,并因血小板致密颗粒缺失而有出血素质。HPS－1基因突变引起HPS-1病,ADTB3A突变引起HPS-2病,现知后者与胞内小泡形成异常有关。第3种致HPS基因HPS 3,是近来从波多黎各鉴定到的。患者可能还有α－颗粒缺乏,单独发生或与致密颗粒缺乏偕发。灰色血小板综合征(gray platelet syndrome)即α－颗粒单独缺乏所致,血小板因无颗粒着色而发灰。血小板计数亦可有轻度减少。

### VON WILLEBRAND 病

von Willebrand 病是最常见的先天性出血性疾病,详见第178章。

## 血小板输入

### 指征

血小板减少病人的严重出血性并发症,只有在血小板缺乏是由于生成减少时,输入血小板才能收效(第165章)。外周破坏过多及阻隔所致血小板减少,输入血小板常无效验。血小板性能改变所致出血,输入血小板治疗一般有效,除非是因尿毒症或肝衰竭引起的,或病因药物仍在循环中。

先天性血小板病变时,血小板输入须极审慎,因

为反复输入将促使同种抗体的产生,最终不能通过输入而使血小板数量增加。因此血小板输入应只限于严重出血和有中度血小板缺陷病人的术前准备。

活动性出血病人如血小板计数 <50 000/μL 或血小板功能失常(如表现为出血时间延长),皆应输入血小板。还可在手术或其他介入性操作前预防性输入血小板。手术前多数病例血小板计数都应 >50 000/μL,神经外科和眼科手术病人须 >90 000/μL,因为这些病例任何异常出血都可能造成严重后果。但介入性操作如肝或肾活检时,血小板计数 >50 000/μL也许就够了,如果血小板功能正常的话。

## 慢性血小板减少

如无活动性出血,可按血小板减少病因考虑治疗。如血小板减少是生成减少所致,应将血小板计数保持在 10 000 ~ 20 000/μL 以上。如有血小板破坏加速的情况,血小板输入鲜有效验。TTP 病人血小板计数虽低,但患者常能耐受,很少发生出血,也许是由于循环中血小板比较"年轻"。

## 剂量

需要长期输入血小板的病人,每次输注都应来自同一供体(一般 6 ~ 7 单位),以减少产生多种同种抗体的风险。体重 70 kg 的病人,每单位血小板一般可使血小板计数提升约 10 000/μL。输入后 10 ~ 60 分钟即应复查血小板计数,了解输入血小板是否适配相容,确定血小板计数是否已达要求水平。活动性出血病人,血小板应保持在 50 000/μL 以上。

## 抗血小板同种抗体

约 50% ~ 60% 随机供体血小板输入无效的病例,可能是抗 HLA(人白细胞抗原)抗体所致。其他可能抗原尚未鉴定到。有一种罕见形式的同种免疫,有针对 PL 抗原的抗体产生,PL 抗原是血小板糖蛋白Ⅲa 的表位(epitope)。$PL^{A1}$ 阳性与阴性($PL^{A2}$)相差只是一个氨基酸。正常群体中,98% 是 $PL^{A1}$ 阳性血小板。

$PL^{A1}$ - 阴性病人输入 $PL^{A1}$ 阳性血液,就可能产生抗 $PL^{A1}$ 抗体,发生输血后紫癜(PTP)(第 165 章)。患者须先经输血或妊娠取得免疫。现在尚不清楚,此症何以罕见,而且妇女发生率选择性增高,尽管群体中 $PL^{A1}$ 阴性甚多。这些病人不但很快把输入的血小板清除出循环,还会破坏自己的血小板,一般在输入后 5 ~ 10 日,出现血小板减少。如有针对 $PL^{A1}$ 抗原的抗体,患者将发生严重血小板减少,须作血浆置换(plasmapheresis)或换血(exchage transfusion),因为血小板减少者的出血可能危及生命。

## 新生儿同种免疫血小板减少

由母体抗胎儿血小板抗原的同种抗体所致血小板减少,每 2000 ~ 4000 胎儿中约有 1 例。患婴可能发生颅内出血(估计约 10% ~ 30%);有这样患儿的家族,以后再发率至少 75%。多数病例都已查出 $PL^{A1}$ 抗体,血小板减少即缘于此。治疗是输入经过洗涤的母亲血小板。生过这样患儿的妇女,以后分娩应作剖腹产。这样的妇女妊娠时 IVIG,可使胎儿血小板数增高,颅内出血风险减低。

## 血管病(表 177-5)

血管功能正常是有效止血所必需的。血管结构或完整性改变,可致出血素质,症状和体征与血小板病无异。

**表 177-5**

**与出血有关的血管性病变**

| |
|---|
| **先天性** |
| 遗传性出血性毛细血管扩张 |
| 海绵状血管瘤 |
| 结缔组织病 |
| Ehlers-Danlos 综合征 |
| 成骨不全 |
| 弹性假黄瘤 |
| **影响血管止血功能的获得性疾病** |
| 坏血病 |
| 免疫球蛋白病 |
| 冷沉淀球蛋白血症 |
| 良性高球蛋白血症 |
| Waldenström 巨球蛋白血症 |
| 多发性骨髓瘤 |
| Henoch-Schönlein 紫癜 |
| 糖皮质激素过多 |
| Cushing 综合征 |
| 糖皮质激素治疗 |

## 先天性血管病与出血

### 遗传性出血性毛细血管扩张
### (RENDU-OSLER-WEBER 病)

这是血管性出血的最常见病因,常染色体显性遗传。多数病例的症状是自发性鼻出血。半数以上病例20岁前已有鼻出血,到45岁时,90%都已有过。毛细血管扩张(telangiectasia)面部最多,见于2/3病例,位于口腔的约半数病例,颊、舌、鼻出血及下唇约占1/3。约40%病例手(图177-5)和腕部亦受累。除皮肤黏膜损害外,脏器系统中最常受累的是胃肠道(>2%)。有症状病人中,约12%~15%死于肠出血(第144章)。肝、肺、中枢神经系统和尿路亦可受累(按发生率排序)。约5%病例有肺动静脉瘘(pulmonary arteriovenous fistulas),表现为发绀,呼吸困难,杵状指(趾),胸部血流杂音等。咯血则不常见。多数病例都可由手术切除而成功矫治。盘曲栓塞治疗这些瘘管亦已取得成功。中枢神经受累时可致卒中,年龄较轻(中位数年龄33岁)病人更易发生。周密审视鼻出血和口腔,常能作出诊断。有些病例则须内镜检查和血管造影。病理检查可见受累组织毛细血管扩张,内皮下结构丧失。



**图177-5** 遗传性出血性毛细血管扩张。患者常以黏膜或紧靠黏膜处损害出现,实则可见于人体任何部位,如图中此例是在手指。损害是毛细血管扩张造成的,以玻片施压,即可发白(由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003. 惠允引用。)

1型遗传性出血性毛细血管扩张(HHT 1)时,为内皮因子(endoglin)编码的*ENG*基因突变。内皮因子是内皮细胞表达的RGF-β受体复合体的组分,与心血管形态发生(morphogenesis)及血管重塑(vascular remodeling)有关。12号染色体上*ALK-1*基因突变也有报道。*ENG*改变与肺动静脉畸形高发率相关。

血小板功能和出血时间正常。还没有一种疗法是肯定有效的,但结合雌-孕激素疗法可能减少出血次数。预后一般较好。

### 海绵状血管瘤
### (KASABACH - MERRITT 综合征)

先天性皮下和脏器血管瘤(hemangiomas)可能与婴幼儿的血小板减少及出血有关。出血即发生在损害所在部位,或因血小板减少而为系统性出血。血管瘤中血小板被激活,以后即由循环中清除。还可发生轻度DIC,消耗纤维蛋白原。血小板减少比凝血障碍更重。血管瘤经历多年,可能自行消退。但如血小板减少甚重,肿瘤数量不多,手术及放疗可能收效。以纤溶抑制剂(有时还佐以冷沉淀物)有意促成血管瘤内血栓形成,治疗少数病例的血小板减少,亦获成功。还已观察到干扰素-α可使血管瘤明显消退。

### 结缔组织病

结构性糖蛋白如胶原的遗传性改变,可使血管壁薄弱而质地脆弱。出血可能只限于青紫增多,也可能表现为内出血。Ehlers-Danlos综合征、成骨不全(osteogenesis imperfecta),弹性假黄瘤(pseudoxanthoma elasticum)(第276章)等,都是可能伴有这种病因性出血素质的遗传性结缔组织病。

## 获得性血管病与出血

### 坏血病

维生素C高度缺乏(第231章)可使小血管中胶原形成缺陷,出血可见于任何组织,但以下肢突出,分布于毛囊周围。其他常见出血部位如牙龈,骨膜下(儿童),肌肉等。

## 紫癜与免疫球蛋白病

### 冷球蛋白血症(第196章)

所有3型冷球蛋白血症(cryoglobulinemia)都可有紫癜并发症。Ⅰ型出血可能是微循环中血流在低温时受阻于冷沉淀物致使血管脆性(fragility)增加。Ⅱ型和Ⅲ型冷球蛋白血症时的出血,可能由于免疫复合体相关的白细胞破裂性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)。紫癜最常见于肢体远端。

### 良性高球蛋白血症(Waldenström 紫癜)

患者有多克隆性高球蛋白血症(polyclonal hyperglobulinemia),下肢出现紫癜。血管脆性增加和出血,是由于管壁白细胞破裂性改变。紫癜出现前,患区常先有针刺感。虽然一般并无系统性血管炎症候,但可演化为 Sjögren 综合征和 SLE。

### 淀粉样变性(第290章)

皮肤和皮下组织淀粉样物(amyloid)沉积,小血管正常支持结构的改变,可使血管脆性增加。紫癜可见于任何部位,典型改变是眶周出血,原因未详。

### Waldenström 巨球蛋白血症和多发性骨髓瘤(第196章)

前已提及,M蛋白可使血小板功能失常,血黏度增高也是发生这些并发症的原因之一。血流徐缓,静水压增高,可使血管脆性增加,发生紫癜。

### Henoch-Schönlein 紫癜

本病见于儿童时期,特征是下肢对称性紫癜和关节痛,腹痛,黑便等。成人偶亦受累。患者近期可能有传染病史。起病急性,由斑丘疹性损害演化为可触紫癜。其他并发症有肾小球肾炎、高血压(二者皆为自限性)以及肠套叠。受累组织(包括皮肤)有免疫球蛋白A(IgA)与补体沉积的血管炎。

Henoch-Schönlein 紫癜常在1~2月后自行消失,但在此期间常有症候再燃穿插。糖皮质激素治疗可使症状改善。

## 其他病变

### CUSHING 综合征

Cushing 病(第240章)或长期应用糖皮质激素(第31章)易致青紫,特别是肢体。异常出血也许是血管周围基质结构改变,丧失正常弹性所致。

### 自体红细胞致敏(GARDER-DIAMOND 综合征)

自体红细胞致敏(autoerythrocyte sensitization)的特征是紫癜可见于任何部位,此前先有疼痛和烧灼感。此症几皆见于女性。患者常先有严重应激和情感问题。各项凝血试验皆正常。

诊断试验是以患者自身血液或红细胞小量(约0.1 μL)皮下注射,24~48小时注射处内出现淤斑,即为阳性。注射部位应在病人不能触及的地方,并作对照注射。鉴别诊断主要是人为紫癜。

### 单纯性紫癜

单纯性紫癜(purpura simplex)指常见于幼儿和中年妇女的易显青紫现象,主要累及下肢。实验室检查包括出血时间等皆正常,亦无血管异常迹象。患者(妇女)手术时并无出血过多史,也未有过内出血。

## 推荐阅读

Allford SL, Hunt BJ, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic hemolytic anemia. Br J Hematol, 2003, 120:556-573.
血栓形成性微血管病性溶血性贫血诊断和处理原则的综述。

Grabowski EF. The hemolytic-uremic syndrome—toxin, thrombin, and thrombosis. N Engl J Med, 2002, 346:56-61.

有关溶血-尿毒综合征病理生理和治疗新进展的综述。
Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia: An overview. Blood Rev, 2002, 16:77-80.
以病理生理为基础,对肝素诱导血小板减少的诊断和治疗综述。
Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med, 2002, 347:589-600.
有关血栓形成性微血管病的病理生理、临床表现、诊断和治疗的综述。
Provan D, Newland A. Fifty years of idiopathic thrombocytopenic purpura (TTP): Management of refractory TTP in adults. Br J Haematol, 2002, 118:933-944.
特发性血小板减少性紫癜50年发展历程,系统探讨成人TTP这一临床难题。
Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Patelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelins of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 2001, 19:1591-1538.
美国临床肿瘤学会根据最新资料,为癌症病人血小板输入指征提出的指导原则。

(王贵才 译;王小磊,范铭 校)

# 第 178 章

# 出血性疾病:凝血因子缺乏

Craig M. Kessler

严重凝血因子缺乏即凝血病(coagulopathy)的典型表现是轻微外伤或手术时出血过多,常因此而发生危及生命和危及肢体的并发症。中度和轻度凝血病临床可能寂静无闻,直到筛查凝血功能(如凝血酶原时间〈PT〉或活化部分凝血激酶时间〈aPTT〉)或为检查异常出血或 青紫的病因而开出这些试验项目时,才被意外发现。由凝血障碍引起的病变,只要提前关注,预防性补偿所缺凝血因子蛋白,很多是能减轻和防止的。遗传性和先天性凝血障碍的临床症候持续终生,获得性凝血因子缺乏则常为以前无症状者,检查时未必立即想到,可能自行缓解,或在清除引发疾病或撤除引发药物后消失。获得性凝血障碍引起的出血,常比先天性时更重。凝血障碍主要是凝血因子蛋白生物合成的数量不足引起的,但质量缺陷也能引起出血。

## 遗传性凝血因子缺乏

### 血友病

有关性连锁遗传性凝血障碍存在的最早文字记录,要追溯到公元 5 世纪时犹太法典(Talmud)中的描述,在 19 世纪德国医学文献中,此症最终被命名为***血友病***(意为"好出血者")(hemophilia)。但是这种出血性病变的发生机制,直到 1952 年才被完全阐明:当时是把两个临床和遗传情况都相似的血友病者血浆混合在一起,结果发现他们各自的凝血检查延长现象都被矫治了。这个意外发现最终使人认识到两种类型血友病,即血友病 A 和血友病 B,前者是凝血蛋白因子Ⅷ(抗血友病因子)缺乏引起的,后者则为因子Ⅸ缺乏,即抗血友病 B 因子,血浆凝血激酶(thromboplastin)组分,或称 Christman 因子(以患者姓氏 Christman 命名)。两种内源性凝血途径组分中任何一项缺乏,都会使凝血酶生成无效和不足,也是正常外源性途径不能解决和代替的,因为组织因子途径抑制剂的调节作用很强。

### 流行病学

性连锁隐性遗传的血友病 A 和 B,估计每 5000 和每 30 000 名出生男婴中各约 1 例。血友病 A 发生率明显要高,可能是由于因子Ⅷ基因中有可能发生突变的"涉危"(at risk)DNA 量(186 000 碱基对)比因子Ⅸ基因(34 000 碱基对)大。所有种群都有血友病 A 和 B 发现。美国血友病人数在 20 000 以上。虽然通过血友病治疗中心网站,有关携带者检查、遗传咨询和产前诊断已能广泛提供,但病儿生育率仍居高不下,已被确认的携带者中,即使已发现腹中胎儿受累,也很少有人选择终止妊娠。现有凝血因子补偿制品的安全有效,以及基因疗法可能治愈血友病的前景,也许也影响到人们不愿作出这样的决定。高活性抗反录病毒疗法(第 421 章)和肝移植(第 157 章)的推出,已使有获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和慢性肝炎的血友病者存活时间延长。还有相当一部分(30%)血友病,是非预期性新的自发突变引起的。总体说来,血友病比常染色体隐性凝血障碍常见得多,后者一般发生在血亲关系(consanguineous relationships)的后代,需要遗传到两个有缺陷的等位基因,才会显现。

### 遗传学

像其他性连锁遗传病一样,因子Ⅷ和Ⅸ的基因位于 X 染色体长臂。男性单个 X 染色体上的缺陷等位基因,不会传给他的儿子,但他的所有女儿都是携带

者。女性携带者把这种凝血障碍传给她的半数儿子，并有半数女儿成为携带者。女性携带者X染色体上的等位基因如被非均等灭活(莱昂化作用，Lyonization)，也会出现血友病样症状；有缺陷的血友病等位基因，更易在正常等位基因上表达，产生表型血友病。女性血友病是血友病男子与女性携带者婚配产生的(此时为因子Ⅷ或Ⅸ基因的纯合子)，或者是45XO核型的携带者女性(Turner综合征，即血友病缺陷基因的半合子)。检查女性血友病时，要注意以上情况和von Willebrand病(vWD)及其变异型(如2型Normandy)，还须排除虽属罕见但已有报道的正常男性核型而有睾丸女性化的情况。

血友病不是一种突变引起的，已报道过很多错义(missense)和无义点突变(nonsense point mutation)、缺失(deletion)及倒位(inversion)。以严重分子缺陷居多，所有重型血友病A中，40%～50%是由内含子22(Ⅷ因子最大内含子)的独特倒位演化来的。而倒位则是由于Ⅷ因子基因22号内含子DNA的重组和易位，使得基因外同源"无功能"DNA区位置与该内含子有一定距离。其他较少见的严重分子缺陷还有大基因缺失(5%～10%)及无义突变(10%～15%)。由这些突变产生的编码蛋白都有缺陷，不能表达任何Ⅷ因子活力。轻度和中度血友病A常为点突变和缺失所致。与此相反，Ⅸ因子突变更多样性，重度血友病B更多是大缺失引起的。血友病B也可能是突变引起的因子Ⅸ蛋白的γ-谷氨酰残基改变，正常它是通过维生素K依托性过程羟化，再在磷脂表面上组装，以备激活的。引起血友病的凝血因子基因突变，由它编码产生的蛋白即有功能缺陷，并能由免疫检测法由血浆中检出。这些蛋白被称为**交叉反应物**(cross-reacting material)，本身并无临床意义，只是无交叉反应物者可能对同种抗体抑制物的形成更为易感。

## 携带者检查和产前诊断

携带者检查对与血友病男子结合并拟生育的妇女，特别重要。实验室凝血检查诊断携带状态或产前诊断，是测定Ⅸ或Ⅷ因子活力并与von Willebrand因子抗原(vWF：Ag)比较。这种表型测定法准确度90%，但不易用于胎儿血样和羊水。如已知具体基因缺陷，并由先证者(propositus)和携带者取得遗传物质，则通过限制片长多态性(restriction fragment length polymorphism)作基因型分析(genotypic analysis)更为准确。聚合酶链反应(polymerase chain reaction)扩增DNA和变性梯度凝胶电泳(denaturing gradient gel electropheresis)分析可用于内含子22倒位的检查，约见于半数重型血友病A病例。

## 临床表现

血友病A和B的临床表现并无不同，病情轻重则与循环中凝血因子Ⅷ或Ⅸ活力水平为反相关。因子Ⅷ或Ⅸ正常活力<1%的病人，病情严重，关节和软组织常自发出血(关节积血，hemarthrosis)，外伤和手术时出血严重。正常活力>5%的轻度缺乏时，自发出血发生不多，但外伤和手术时，仍可能出血过多。因子Ⅷ或Ⅸ水平在1%～5%之间的，临床病情中度。血友病A中，约60%病例临床病情严重，血友病B中病情严重的只约20%～45%。

如无家族史，严重血友病一般是在婴儿期被看出和诊断的。虽然无并发症的产伤(阴道分娩或剖腹产)很少造成颅内出血，但产程长、产钳分娩和胎头吸引(vacuum extraction)都是重大危险因素。受累严重的男孩，生后数日内包皮环切(circumcision)发生出血过多的，不到半数。重度血友病患儿第一次自发性关节积血一般是在开始下地活动的12～18月龄时，中度受累者约在2～5岁时。膝是最常发生自发出血的部位，其次是肘、踝、肩、髋等处，腕部受累较少。

急性关节积血(图178-1)来自关节囊下的滑膜下静脉丛，有针刺或烧灼感，以后即有剧痛和肿胀。检查可见关节肿、热，有压痛，披覆皮肤发红。关节因疼痛、僵硬而活动受累，一般保持在屈位。补偿所缺凝血因子达到正常止血水平后，疼痛很快消失。关节内血肿吸收后，关节肿胀和活动受限也随即改善。关节穿刺虽能抽出新鲜血液，但此法不宜推荐，因有诱



**图178-1** 膝关节急性积血是血友病的常见并发症。除非已知病人有凝血障碍，否则可能误作急性感染，因为关节有发热、发红和肿痛等表现。(由Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003. 惠允引用。)

发感染的可能。短程口服皮质类固醇，有助于儿童急性关节症状减轻，但成人很少应用。

反复出血或出血未予治疗，可使滑膜慢性肥大，最终伤及下方软骨，以后软骨下形成骨囊肿，骨质侵蚀，出现屈曲性挛缩。支重的机械作用力失常，可使下肢关节半脱位（subluxation），对接不良（misalignment），活动性丧失，终至永久性畸形（图 178-2）。这些改变都伴有慢性疼痛、肿胀和关节炎。慢性关节积血的放射线和临床检查，对骨和关节损害常估计不足，系列超声和磁共振成像（MRI）是敏感性和特异性最高的监护及诊断技术。

急性关节积血的疼痛，服用镇痛剂、暂时限制活动、限制支重和补偿凝血因子，皆可收效。麻醉性镇痛剂如可待因或合成可待因衍生物应单另开予，或与对乙酰氨基酚合用，剂量要小（总量 $<10$ g）以免对慢性肝炎病人引起肝中毒。这些药物虽然没有明显抗炎作用，但仍比非类固醇抗炎药（NSAID）及阿司匹林合适，因为后者的抗血小板聚集作用可使出血性并发症更为加剧。环氧合酶 2 型抑制剂对复发性关节积血所致慢性关节炎症状，似属安全有效。其次可供选择的镇痛疗法还有针刺疗法（acupuncture），经皮肤神经刺激疗法（transdermal nerve stimulation），催眠疗法

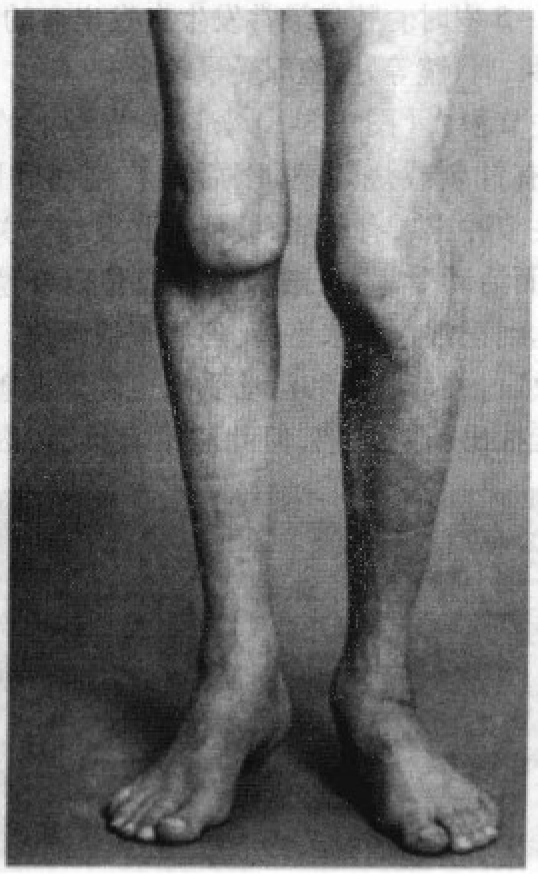


**图 178-2** 血友病时的严重慢性关节炎。膝关节受累最重。此例二膝均已严重变形。注意他已不能在两足平置落地的情况下站立。（由 Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London：Mosby, 2003. 惠允引用。）

（hypnosis）等，都可使麻醉剂的应用减少，但也能掩盖关节痛症状，延误适当制动和及时补偿疗法，而使关节损害加剧。患者早年就应采取适当方法，防止末期关节破坏。开放性手术或关节镜下实施的滑膜切除术（synovectomy），切除发炎组织，应能使疼痛和反复出血大为减轻。滑膜非手术切除术（滑膜放疗〈synoviorthesis〉）即关节内注射核素，特别适用于高危病人和有因子Ⅷ、Ⅸ抗体抑制剂的病人。无论滑膜切除还是滑膜照射，都不能改变关节损害，但却可使其发展放慢。非支重性运动如游泳、等长运动（isometrics）等，都能在关节周围肌肉发育和保持活动时关节稳定性上起到重要作用。反复出血所致顽固性疼痛和严重关节破坏，须作矫形治疗。慢性踝部疼痛，开放手术或关节镜下固定与融合（关节固定术，arthrodesis）收效最佳。

减少或消除关节反复积血所致进行性关节破坏的根本方法，是从一级预防的观点提出的，即有计划地应用凝血因子浓缩物，每周 2 次（Ⅸ因子产物）或 3 次（Ⅷ因子补偿），剂量须保持凝血因子低谷活力水平 $>$ 正常的 1% ~2%。这些疗法能防止关节畸形的发生和矫形手术的需要，而使自发性出血频次明显减少，工作能力和功能状态大为提高。一级预防时凝血因子补偿疗法的短期费用虽比发生急性出血事件时的传统“按需”治疗要高，但由此获得的长期效益仍能使血友病治疗的总体费用减低。由静脉进路埋藏长期留置中心导管，有助于一级预防的实施。

肌肉血肿（intramuscular hematoma）约占血友病者出血事件的 30%，很少危及生命。一般是物理或医源性损伤（肌肉注射疫苗或药物）引起的，积血压迫封闭筋膜区间重要结构时，可能影响到感觉或运动功能及动脉循环。腹膜后血肿（retroperitoneal hematoma）临床可能误作阑尾炎或髋关节出血。这些出血如未立即积极治疗，可能发生永久性解剖畸形如屈曲性挛缩和假肿瘤（血肿扩大侵蚀和破坏邻近骨组织）。黏膜出血也是血友病常见而令人困扰的并发症，原因为分泌物中蛋白水解酶对纤维蛋白凝块的降解。舌和咽后间隙出血时，可能迅速影响气道而危及生命。糖尿病者的胃肠道出血，一般来自 Treitz 韧带近端的解剖性损害，可因肝硬化和门脉高压所致食管静脉曲张以及治疗关节积血所用 NSAID 而更为加剧。血友病者中，90% 都有过肉眼血尿或血性精液（hemospermia）的经历。血友病所致生殖泌尿道出血，须在排除肾结石和感染后才能作出诊断。输尿管血块可致肾绞痛，并可因用抗纤溶剂而加剧。

颅内出血是血友病者第二常见死因,仅次于AIDS。约见于10%病例,一般是外伤引起的,死亡率30%。血友病者发生颅内出血的风险是每年约2%。可能出现神经肌肉缺陷、癫痫发作和智力缺失。

## 治疗

防治血友病A和B的急性出血事件是补偿缺失的凝血因子蛋白,恢复适当止血功能(表178-1)。病

**表178-1**

**美国现有治疗血友病A/B凝血因子浓缩物**

| 杀病毒技术 | 产品类型/名称(厂商) | 特异活性(U/mg不计白蛋白的蛋白量) |
|---|---|---|
| **超纯重组因子VIII** | | |
| 免疫亲和色谱法 | 重组体(Baxter);中国仓鼠细胞系中合成 | >3000 |
| | Refacto(Wyeth-Ayers/遗传研究所);B域缺失分子;中国仓鼠卵巢细胞系合成;无白蛋白剂型;增加溶剂去污(TNBP/三硝基甲苯〈Triton〉X100)病毒减毒步骤 | 11 200~15 000 |
| | Kogenate(Bayer), Helixate FS(Aventis-Behring);皆由幼婴仓鼠肾细胞系合成;增加溶剂去污(TNBP/聚山梨酯80)病毒减毒步骤;无白蛋白剂型 | >3000 |
| **超纯血浆衍生因子Ⅷ** | | |
| 免疫亲和色谱法和巴氏消毒法(60℃,10小时) | Monoclate P(Aventis-Behring) | >3000 |
| 免疫亲和色谱法,溶剂去污法(TNBP/三硝基甲苯X100),终端加热法(25℃,> 10小时) | Hemofil M(Baxter)、Monarc M(Baxter,美国红十字会分发,该组织还有血浆供应) | >3000 |
| **中纯和高纯血浆衍生因子Ⅷ** | | |
| 亲和色谱法,溶剂去污法(TNBP/聚山梨酯80)终端加热法(80℃,72小时) | Alphanate SD(Alpha Therapeutics) | 约8~30(矫治vWF蛋白含量时>400) |
| 溶剂去污法(TNBP/聚山梨酯80) | Koāte-HP(Bayer) | 约9~22 |
| 巴氏消毒法(60℃,10小时) | Humate-P(Aventis-Behring) | 约1~2 |
| | Hyate-C(Ibsen/Biopharma)(猪血浆衍生性因子Ⅷ,用于抑制蛋白的治疗) | 都不>50 |
| **超纯重组因子Ⅸ** | | |
| 亲和色谱法和超滤法 | BeneFix(Wyeth-Ayerst/遗传研究所)(中国仓鼠卵巢细胞系,以胎牛去血清基质保存) | >200(去清蛋白) |
| **极高纯度血浆衍生因子Ⅸ** | | |
| 双重亲和色谱法,溶剂去污法(TNBP/聚山梨酯80),纳级过滤法(nanofiltration) | AlphaNine SD(Alpha Therapeutics) | >200 |
| 免疫亲和色谱法,溶剂去污法(硫氰酸钠),超滤法 | Mononine(Aventis-Behring) | >160(去清蛋白) |
| **低纯度血浆衍生因子Ⅸ复合体浓缩物** | | |
| 溶剂去污法(TNBP/聚山梨酯80)、蒸气加热法(10小时,60℃,1190 mbar〈压力〉,加1小时,80℃,1375 mbar) | Proflinine SD(Alpha Therapeutics) | 约4.5 |
| | Bebulin VH(Immuno,Baxter分销) | 约2 |
| **活化血浆衍生因子Ⅸ复合体浓缩物(主要用于有抑制物的病人)** | | |
| 干热法(68℃,144小时) | Autoplex T(Baxter,NABI分销) | 约5 |
| 蒸气加热法(10小时,60℃,1190 mbar,加1小时,80℃, 1375 mbar) | Feiba VH(Immuno,Baxter分销) | 约0.8 |
| **重组因子Ⅶa(有抑制物病人适用)** | | |
| 亲和色谱法 | Novoseven(NovoNordisk) | 50 000 IU/mg |
| 增加去污病毒减毒步骤:去白蛋白配方 | 婴仓鼠肾细胞中合成;溶剂 | |

**表 178-2**

**凝血蛋白和补偿治疗**

| 凝血蛋白缺失 | 遗传特征 | 发生率 | 最低止血水平 | 补偿来源 |
|---|---|---|---|---|
| 因子Ⅰ(纤维蛋白原) | | | 50～100 mg/dL | 冷沉淀物/新鲜冷冻血浆 |
| 纤维蛋白原缺失症 | 常染色体隐性 | 罕见(受累家族<300) | | |
| 异常纤维蛋白原血症 | 常染色体显性或隐性 | 罕见(变型>300) | | |
| 因子Ⅱ(凝血酶原) | 常染色体显性或隐性 | 罕见(受累家族约25) | 约正常30% | 新鲜冷冻血浆、因子Ⅸ复合体浓缩物 |
| 因子Ⅴ(稳定因子) | 常染色体隐性 | 每100万次出生中1例 | 约正常25% | 新鲜冷冻血浆 |
| 因子Ⅶ | 常染色体隐性 | 每50万次出生中1例 | 约正常25% | 新鲜冷冻血浆，因子Ⅸ复合物浓缩物或重组因子Ⅶa |
| 因子Ⅷ(抗血友病因子) | X连锁隐性 | 每5000名男婴出生中1例 | 手术/危及生命的出血为80%～100%，严重出血50%，轻微出血25%～30% | 因子Ⅷ浓缩物(表178-1) |
| Von Willebrand病<br>1型和2变型 | 通常为常染色体显性 | 流行率为1% | vWF抗原和利托菌素辅因子活性>50% | DDAVP用于轻度至中度vWD(2B除外，2A反应不一)；冷沉淀物和冷冻新鲜血浆(除急救外，不作首选)；中纯减毒因子Ⅷ浓缩物(DDAVP无效的vWD和3型首选)(表178-1) |
| 3型 | 常染色体隐性 | 每100万次出生中1例 | | |
| 因子Ⅸ(Christmas因子) | X连锁隐性 | 每30 000名男婴出生中1例 | 约正常25%～50%，取决于出血程度和手术范围 | 因子Ⅸ浓缩物；新鲜冷冻血浆除危急情况外，不作首选(表178-1) |
| 因子Ⅹ(Stuart-Prower因子) | 常染色体隐性 | 每50万次出生中1例 | 约正常10%～25% | 新鲜冷冻血浆或因子Ⅸ复合物浓缩物 |
| 因子XI(血友病C) | 常染色体显性；重型为隐性 | 北欧犹太人中约4%；一般人群为每百万人中1例 | 约正常20%～40% | 新鲜冷冻血浆或因子Ⅸ浓缩物 |
| 因子Ⅶ(Hageman因子)，前激肽释放酶，高分子量激肽原 | 常染色体隐性 | 不详 | 无需治疗 | |
| 因子Ⅷ(纤维蛋白稳定因子) | 常染色体隐性 | 300万次出生中1例 | 约正常5% | 新鲜冷冻血浆，冷沉淀物或病毒减毒因子Ⅷ浓缩物 |

DDAVP = 去氨加压素；vWD = von Willebrand病；vWF = von Willebrand因子；

情严重的少年和成人，每年平均约需因子Ⅷ/Ⅸ浓缩物50 000～80 000 IU，耗资约20 000～100 000美元，主要决定于选用何种补偿产物(如重组还是血浆制备)。资料提示在血友病综合诊疗中心接受治疗，发病率、死亡率和医疗总费用都能明显减低，中心的多学科专家、专业凝血实验室和诊断设备协同工作，可以及时满足病人各方面的需要。

补偿疗法(表178-2)的原则是使轻微自发或外伤性出血(如关节积血，持续性血肿)时因子Ⅷ和Ⅸ的血浆活力水平达到正常的25%～30%；治疗或预防严重出血(如牙科大手术，大手术或外伤后维持补偿疗法)凝血因子活力至少须达50%；任何危及生命或肢体的出血事件(如大手术或外伤)时活力须达80%～100%。重大外伤后或疑为脏器及颅内出血时，在进行诊断检查前，应先由充分补偿疗法使凝血因子活力达到100%。补偿治疗时的剂量虽常为经验性，但按每公斤体重Ⅷ因子1单位的剂量给予，约可使血浆Ⅷ因子活力增长2%(0.002 U/mL)。开始给予的Ⅸ因子，扩散进入血管外区间并与内皮细胞表面结合的量，比Ⅷ因子大得多。体重70 kg的重型血友病A或B患者(因子Ⅷ或Ⅸ活力<1%正常值)，大手术时须使活力补偿至100%，开始就应给予Ⅷ因子3500 U或Ⅸ因子7000 U。根据因子Ⅷ和Ⅸ在循环中的动态，以后每8～12小时和每18～24小时还须继续投予，要按突击输注后15～30分钟内回收峰值及低谷活力水平，因人制宜决定剂量。重复用药频度，也要视疼痛缓解的快慢、关节功能恢复情况和活动性出血的消失等决定。大手术后补偿一般持续10～14

日,以利创口愈合。突击性剂团给药,会使凝血因子活力波动很大,故须注意实验室监护,以防低谷水平过低,不利于防治。持续输注疗法是在剂团量后按每小时每公斤体重Ⅷ/Ⅸ因子浓缩物1~2 U速率给予,维持高坪水平,无需再作实验室监测,此法处置,可使手术情况时的浓缩物总用量减少30%~75%。由于反复应用凝血酶原复合物浓缩物补偿Ⅸ因子缺乏,有可能形成血栓,因此血友病B最好用血浆或遗传工程制取的高纯Ⅸ因子浓缩物,不含活化的维生素K依托性凝血因子。

冷沉淀物(cryoprecipitate)是新鲜冷冻血浆(FFP)-4℃复融后仍保持沉淀的物质,Ⅷ因子含量丰厚,FFP虽含有Ⅷ因子和Ⅸ因子,但用于血友病A或B的补偿治疗,都非佳选,因有可能传播血源性病原体。由血浆制备的凝血因子浓缩物,是由10 000人以上捐助的血浆生产的,已作过各种类型的病毒灭活处理。只有脂壳病毒对这些处理易感,因此使用这些产物可使传播以下病毒的风险增加,如微小病毒B19,甲肝病毒,以及与Creutzfeldt-Jakob病变异型(第456章)有关的朊病毒(prions)等。美国多数药厂都以聚合酶链反应筛查捐赠血浆中以下病原:甲、乙、丙肝病毒(HAV,HBV,HCV);人类免疫缺陷病毒(HIV);以及微小病毒B19等,以提高最终产品的病毒安全性。重组因子Ⅷ和Ⅸ浓缩物(表178-1)不会传播血源性病原体,可由不含清蛋白稳定剂的制品得到,这样制作的目的是清除理论上传播朊病毒和鼠病毒的风险。美国现有所有浓缩物,无论是由血浆还是遗传工程制取的,都有同样功效,并被认为是极度安全的,迄今尚未有过由浓缩物传播朊病毒的报道。

1985年推出脂壳病毒消除技术以前,作为凝血因子强制性补偿受体的血友病者,几乎都接触过丙肝病毒(HCV),并常是多基因型的(第151章)。由另一脂壳病毒引起的庚型(G型)肝炎,血友病者中血清阳性率为15%~25%;与HCV相似,据信庚肝病毒(HGV)对现行病毒减毒技术也是易感的。乙肝病毒(HBV)也是脂壳病毒,但由于对乙肝的早年预防接种已列为常规内容,因此血友病者中已罕有此症发生。不过1985年前有过接触的血友病者中,约5%是乙肝表面抗原的慢性携带者。甲肝病毒(HAV)不是脂壳病毒,有少量(但仍值得重视)病人通过溶剂去污处理的因子Ⅷ或Ⅸ浓缩物受染。现在通过HAV预防接种,这个风险也应能消除。血友病者中,微小病毒B19的血清阳性率接近80%,它的长期临床影响如何现仍未详,但也意味着将使患者对由病毒减毒处置漏网的血源性病原体处于易感境地。尸检和活供体肝移植(第157章)已使由慢性肝炎诱导肝衰竭的血友病者寿命延长,凝血病则得以治愈,提示肝是正常因子Ⅷ和Ⅸ的主要合成部位。HIV和HCV共染病人高效抗反录病毒治疗期间,HIV病毒效价不能检出时,实施肝移植可能成功。

血友病的辅助治疗如应用抗纤溶药(如ε-氨基己酸〈ε-aminocaproic acid〉或氨甲环酸〈tranexamic acid〉)以减少黏膜出血,出血部位应用纤维蛋白胶(fibrin glue)等。轻型血友病A可用去氨加压素(desmopressin;DDAVP),因为因子Ⅷ活力充分提高,即无需再用凝血因子浓缩物。但反复应用DDAVP(静注或鼻内喷雾),可能发生快速减敏(tachyphylaxis)、高钠血症性惊厥发作和心绞痛。

## 预后

20世纪80年代中期,凝血因子浓缩物问世,重型血友病者的预期寿命延长至约62岁,但HIV已使死亡率增长3倍,现在所有血友病者中,死于HIV感染的已达55%以上。与此相反,患者终生发生颅内出血的风险不过2%~8%。75%以上成年血友病A患者和46%血友病B患者HIV都是阳性。抗HIV蛋白酶抑制剂的应用,已使受染血友病者HIV无病存活期延长。但是尽管已有α-干扰素和利巴韦林(ribavirin)疗法推出,血友病并有HCV感染者,预后更差,酒精和为防止机遇性感染及慢性疼痛而开出的肝毒药物(如大剂量对乙酰氨基酚),可使HIV发展更为加剧。除此以外,预期寿命即与血友病的轻重相关,受累严重者死亡率约为轻度缺乏者的4~6倍。有抑制物的病例,死亡率明显高于无抑制物者。感染HIV的男孩,正常生长和发育缺陷也更加重,磁共振成像(MRI)显示皮质萎缩的增多(HIV阳性男孩为15%,HIV阴性男孩为6.5%),青春期增长速度减慢。但无论HIV还是血友病,智商似皆无影响。

## 因子Ⅷ和Ⅸ的同种抗体与自体抗体抑制物

同种抗体抑制物(alloantibody inhibitors)主要见于先天性Ⅷ或Ⅸ因子严重缺乏的个体,如补偿疗法不像通常那样使出血症状立即缓解,就应想到这种情况。这些IgG抗体(一般为IgG4亚类)能完全中和凝

血因子活力,剂团量应用浓缩物后,因子Ⅷ或Ⅸ水平不见增长或增幅减低。抑制物都与时间和温度相关,强度以贝塞斯达单位(Bethesda unit,BU)表示,可使正常血浆中特异性凝血因子活力中和50%的抑制物量,被人为规定为1 BU。抑制物高效价即"高反应者"有到5 BU以上的,再次接触抗原性凝血因子蛋白5~7日,常发生回忆性抗体强化(anamnestic antibody enhancement)。抑制物效价低(即<5 BU)的病人为"低反应者",无回忆反应出现。低效价抑制物很易由大剂量人类因子Ⅷ或Ⅸ浓缩物(一般是常用量的3~4倍)所控制。有Ⅷ或Ⅸ因子高效价抑制物的病人治疗则较复杂,因为已发现没有一种疗法是普遍有效的。对间歇性出血和按需治疗的病例,常规灭活或活化类Ⅸ因子复合体(表178-1)可按经验量给予75 U/kg,12~18小时一次。约48%~64%出血事件收效良好。这些产品中的活化维生素K依托性凝血因子,能"避开"(bypass)内部通路抑制物。由于有可能发生血栓,使其应用受到限制,也不能以aPTT和凝血因子试验监测止血功能是否适当。另一方面,对人类Ⅷ因子抑制物效价<50 BU的病例,可用猪Ⅷ因子浓缩物,剂量50~100 U/mg,收效极佳或佳。应用前须先作交叉反应性测试,以排除抗人Ⅷ因子抗体中和猪Ⅷ因子效应的可能。应用后测定Ⅷ因子活力,可为止血疗法提供客观检验证据。此产品无致血栓性,但可由回忆性免疫反应使抗猪和抗人Ⅷ因子抗体效价增高。重组因子Ⅶa可能是有高效价因子Ⅷ或Ⅸ抑制物病人的另一有效新疗法。

诱导免疫耐受性,清除同种抗体抑制物,已作为实用的辅助疗法被提出。即对有抑制物的病人每天给予因子Ⅷ或Ⅸ浓缩物,实际上这是一种脱敏处理,成功率68%。年轻、抑制物效价低和发现抑制后立即启动,可使成功率提高。取得耐受性后,尚须以因子浓缩物维持预防,每周2~3次(20 U/mg)。

儿童接触凝血因子后,一般9~12日(中位数)即有同种抗体检出。这些抑制物在有亲缘关系时发生更多;因子Ⅷ或Ⅸ基因多域大缺失的人更为常见;并有种族差异。因子Ⅷ同种抗体发生率是24%~52%,黑人(可能还有西班牙裔)发生较多。因子Ⅸ同种抗体的发生率是1.5%~3%,以斯堪的那维亚人为多。有因子Ⅸ抑制物的病人,似对过敏反应(anaphylaxis)易感,以后接触该类Ⅸ因子时易致肾病变综合征。

自体抗体是以前止血功能正常的人(非血友病者)自动发生的。他们中间,约半数无明显内在病因,但其余是有自身免疫病、淋巴增生性病变、特应性药物反应体质和妊娠等情况的。患者一般都有大出血事件,比由同种抗体引起的出血严重得多,实验室检查的自体抗体表达也与同种抗体的情况相似,只是凝血因子活力未被完全中和。自体抗体病人仍有凝血因子活力残留,约为正常活力的3%~20%。补偿原则也与同种抗体时相同。猪Ⅷ因子浓缩物特别适用于获得性血友病A,因为它即使在抗人Ⅷ因子抗体效价极高时,交叉反应一般亦微不足道。类固醇和胞毒剂的免疫抑制疗法,也是控制抑制物总体治疗的必需内容。大剂量丙种球蛋白静脉注射,可能也是实用的辅助治疗。诱导免疫耐受性以清除自体抗体抑制物,很少成功,因此一般不作尝试。对与同种抗体或自体抗体有关的灾难性出血事件,可以葡菌A蛋白柱(staphylococcal protein A column)作体外血浆置换(extracorporeal plasmapheresis)。清除足够数量的IgG,而以足够数量的因子浓缩物补偿,达到止血目的。

## VON WILLEBRAND 病

1926年von Willebrand报道一种常染色体隐性遗传的出血病,男女皆可受累,以后发现是von Willebrand因子(vWF)缺乏所致。von Willebrand病(vWD)已是最常见的出血性疾病,群体中发生率1%~3%,无种族差异。纯合子病人罕见,为隐性突变型基因所致。

正常vWF是12号染色体上*vWF*基因的多聚体大型糖蛋白产物,该蛋白由220 000 D单体亚单位构成,加工完成的蛋白总分子量可达2000万D,与血小板的黏附性主要是由高分子量多聚体介导的。vWD表型分类,是根据多聚体结构和vWF蛋白功能分为3大类(表178-3)。1型vWD约占病例数的75%~80%,主要为常染色体显性方式遗传,由于质量缺陷,vWF结构虽正常,但vWF抗原和活力都已减低。2型vWD约占本病的20%,常染色体显性或隐性遗传,特征是vWF蛋白的质和量上都有改变。进一步分类是根据多聚体结构和利托菌素诱导的血小板聚集反应。已报道的变异型达30种,各有其独特的vWF多聚体结构改变。2A型是最常见的变种,最大和中等大小多聚体缺失,2B型只有最大多聚体缺失。2A型的多聚体模型可能由于vWF蛋白合成缺陷,或vWF在体内对蛋白水解的易感性增高。2B型时vWF的最大分子量多聚体更易吸附,对血小板膜表面糖蛋白1b受体结合部位的亲和性异常增高。另一

**表 178-3**

VON WILLEBRAND 病分型

| 类型 | vWF:Ag/vWF:RCoF | RIPA | RIPA(小剂量) | 多聚体型 |
|---|---|---|---|---|
| 1(典型性) | ↓/↓ | ±↓ | 无 | 所有多聚体一致↓ |
| 2(变型) | | | | |
| 2A | ↓/↓↓↓ | ↓↓ | 无 | 大/中多聚体↓ |
| 2B | ±↓/±↓ | 正常 | 增加 | 大多聚体↓ |
| 2N(诺曼底型) | 正常/正常 | 正常 | ↓ | 正常 |
| 血小板型 | ±↓/±↓ | ±↓ | 增加 | 大多聚体↓ |
| 3(纯合子或复合杂合子) | 无/无 | 无 | 无 | 无 |

vWF:Ag = von Willebrand 因子抗原;vWF:RCoF = von Willebrand 因子利托菌素辅因子活力;RIPA = 利托菌素诱导的血小板聚集。

方面,糖蛋白1b血小板受体结合部位的结构缺陷,又能利用它对循环中正常vWF最高分子量多聚体的吸附优势,形成类似2B的多聚体模式。后面这种变种被称为**血小板型假vWD**。2N(诺曼底,Normandy)型是与血小板A类似的罕见变种,但为常染色体显性遗传。vWF缺陷蛋白在功能和多聚性方面是正常的,但无对Ⅷ因子的完好结合部位。未被结合的Ⅷ因子很快即由循环清除出局,半衰期很短。最后,3型vWD是极罕见变种,每百万人中约见1例,特征是循环中vWF几完全缺失。

## 临床表现

vWD患者大多病情轻微,直到外伤或手术时才被发现。有症状者表现如易显青紫,黏膜表面出血,包括鼻出血和消化道出血。妇女患者50%~70%都有月经过多(menorrhagia),并可以此为始发症状。这些症状符合以血小板为基础的缺陷,反映vWF蛋白介导的血小板与血小板以及血小板与内皮基质相互作用,在血管封堵和一期止血过程中的关键作用。服用有抗血小板聚集作用的阿司匹林或NSAID,可使症状更为加剧。除少数3型变种外,深部皮下和肌肉出血、关节积血、颅内出血等,vWD病人都不常见。Ⅷ因子缺乏是由于vWF蛋白缺失,正常情况下它与Ⅷ因子络合,把它输送到凝血现场,阻止其被清除出循环。

## 诊断

体检常发现易显青紫和出血等非特异症候。vWD病人出血时间延长不一,vWD 2B型时可受伴随的血小板减少影响。因此主要用于诊断vWD,而在补偿疗法后用作止血功能矫正是否充分的预测指标,则意义较小。德国生产的血小板功能分析仪(PFA-100型,Dade-Behring公司,Liederbach,Germany)能全面分析vWF和血小板功能,在取代出血时间诊断vWD上可能很有帮助,但是它也像出血时间一样,与补偿疗法后的出血倾向并非都有相关性。这种测定对血小板α颗粒中vWF储存更为敏感,而不是对vWF的治疗性应用敏感。由于同时存在Ⅷ因子缺乏,aPTT也不同程度延长;但是aPTT正常也不能排除vWD的诊断。vWF活力试验和利托菌素辅因子活力(vWF: RCoF)是vWF功能的最特异性试验,但轻度vWD时可能只是轻微减低。vWF-Ag试验是测定vWF的免疫学表达,一般是以免疫法或酶联免疫吸附法(酶标法)进行的。轻度vWD及其变种时稍见减低,3型几完全缺失。由于这些测试都对vWF分子量敏感,而vWD 2型变种时vWF水平为正常低值或轻度减低,故vWF: RCoF活力显得特别低下。vWF: RCoF和vWF: Ag都是急性期反应物(acute phase reactants),运动、应激、妊娠、口服避孕剂和肝病时增加,甲状腺功能减退和O型血时减低。vWD亚型可由体外血小板聚集试验进行分析,患者富含血小板的血浆,以常规或低浓度利托菌素或冷沉淀物激活。1型和3型vWF对常规浓度利托菌素显示反应轻度或明显减低,而2B型和罕见血小板假vWD只需给予利托菌素常规浓度的一半,即可出现高度聚集。血小板型假vWD与2B型,可由加入冷沉淀物后血小板的自发凝集而作出鉴别。2B型vWD时,造成高亲和性vWF-血小板互动的缺陷是在vWF蛋白,而血小板型的缺陷是在血小板蛋白1b/Ⅸ复合体中。

利用*vWF*基因限制酶作图(restriction enzyme mapping)的基因检查,是诊断vWF变种的最特异方法。3型vWF的缺失大,而其他都是不同点突变缺陷引起的。2N型是为vWF与因子Ⅷ结合编码的功能域缺陷。

## 治疗

治疗 vWD 目的是把 vWF 蛋白活力缺乏矫治到正常 50% 以上,Ⅷ因子活力矫治到适合临床情况的水平。虽然美国食品药品管理局(FDA)已批准冷沉淀物用于 vWD 相关出血并发症的预防与治疗,但由于缺乏病毒安全性,使得它的应用还只限于别无其他治疗选项立等可用的紧急情况时。以作过病毒减毒处理的中纯或高纯Ⅷ因子浓缩物(含高分子量 vWF 多聚体产品如 Humate-P 或 Alphanate)进行补偿疗法,更为可取,●DDAVP 治疗无效的 1 型和 2A 变种以及 2B 和 3 型病例,则应以此治疗。2N 变种也适用这些产品,由此得到正常 vWF,与体内正常Ⅷ因子络合。这些浓缩物治疗 vWD 所需剂量,可按利托菌素辅因子单位计算,按需给药和持续输注疗法都已成功应用。现在还有一种血浆制备的超高纯 vWF 浓缩物,可供临床研究用,但它对 3 型病例意义不大,因为他们还需同时给予Ⅷ因子。所有这些血浆衍生的浓缩物,都能引起血栓形成性并发症,或使血小板假 vWD 的血小板减少加剧。这些人应输入有糖蛋白 1b/Ⅸ复合体和正常 vWF 亲和性的正常血小板。此外亦可推荐 DDAVP 治疗(成人剂量 0.3 μg/kg,溶于生理盐水 50 mL,20 分钟输注,或鼻出血内用药,每鼻出血孔 150 μg),消除接触血源性病原体传播的可能。

DDAVP 治疗出血后,可再以抗纤溶药如 ε-氨基己酸或氨甲环酸辅助治疗。但肾出血和月经过多不可用这些药物。

治疗 vWD,有些重要情况必须引起注意:(1)经过补偿治疗,并不需要使出血时间延长恢复正常,以达到充分止血功能,只要矫治 vWF 和Ⅷ因子活力就足够了,它与临床出血风险是密切相关的;(2)大多数 2B 型变种 vWD 病人,都不宜用 DDAVP。因为 DDAVP 能诱导异常 vWF 释入循环,增加体内血小板凝集(聚集),而使血小板减少更为加剧;(3)DDAVP 对 2N 型变种也未必持续有效,因为释出的 vWF 不能同释出的Ⅷ因子络合,有碍它从循环的清除;(4)静脉注射 DDAVP 充分收效的人,改用鼻出血内 DDAVP 制品,未必充分有效,最好在需用本品的手术前,先作测试;(5)孕妇的 2B 型变种 vWD,可能随着妊娠的推进而使血小板减少更甚,异常 vWF 水平会随着雌激素水平的增加而增多;(6)应用 DDAVP 后水分摄入(无论口服还是静脉输注)都应严格限制 4~6 小时,以减少低钠血症和惊厥发作的风险;(7)临床上 vWD 与 Osler-Weber-Rendu 综合征(遗传出血性毛细血管扩张症)有关,因此可能发生消化道出血;(8)3 型 vWD 的补偿治疗偶可形成同种抗体抑制物而使 vWF 活力被中和。

获得性 vWD 罕见,一般是作为自身免疫、骨髓增生或淋巴增生性病变的并发症发生的。与成神经细胞瘤(neuroblastoma)有关的获得性 vWD,是由该瘤分泌透明质酸酶(hyaluronidase)使 vWF 蛋白水解而发生的。vWF 多聚体构成异常,是这些病变的标志。治疗亦与先天性 vWD 时相似,但收效难以预测。

## Ⅺ因子缺乏(血友病 C)

Ⅺ因子缺乏在一般群体中每 100 万人中约有 1 例,但德系犹太人(Ashkenazi Jewish)每 500 名出生婴儿中即有 1 例。Ⅺ因子是凝血接触期系统(因子Ⅻ,前激肽释放酶〈prekallikrein〉和高分子量激肽原)中唯一可因缺乏而致出血过多的组分。实验室诊断Ⅺ因子缺乏是根据 aPTT 延长,PT 正常,以及由一种凝血特异性定量试验检出的Ⅺ因子活力减低(正常范围 60%~130%)。但临床所见Ⅺ因子缺乏的出血倾向(bleeding tendencies)不像重型血友病 A 或 B 时那样严重,与缺乏程度亦无相关性。Ⅺ因子活力在正常 20% 以下的患者,外伤或手术后大多都有出血过多的经历,但也有少数无出血史。与此相反,Ⅺ因子水平在正常 20%~50% 的轻度缺乏者中,约 30%~50% 有过出血症状。自发出血、关节积血以及肌肉和脑内出血都不常见,外伤和手术性出血一般见于黏膜。扁桃体切除术,前列腺切除术和拔牙,都是最易发生出血的情况,除非已作补偿治疗。妇女可有月经过多。

## 遗传学

Ⅺ因子缺乏是常染色体病,可以隐性和显性方式遗传。Ⅺ因子基因在 4 号染色体。德系犹太人中,两个主要基因突变的发生频率相等,分别称为Ⅱ型(终止密码子在外显子 5)和Ⅲ型(外显子 9 中单一碱基缺陷)。临床病情最重的是纯合子Ⅱ型病人,Ⅺ因子活力一般 <1%。纯合子Ⅲ型病人临床症状也重,但一般仍轻于Ⅱ型患者,Ⅺ因子水平也稍高(约 10%~20%)。Ⅺ因子缺乏病人中,大多是复合杂合子即Ⅱ/Ⅲ型,临床症状轻,Ⅺ因子水平在 30%~40%。患者基因型鉴定实际上是由因子Ⅺ水平决定的,而不是界定特异性基因缺陷。

## 治疗

新鲜冷冻血浆(FFP)仍然是Ⅺ因子补偿疗法的主药(15~20 mL/kg),但此物未作病毒灭活。大出血和大手术时所需最低水平Ⅺ因子水平是40%。干热Ⅺ因子浓缩物尚未广泛应用,可能引起超凝性病变,表现如致死性弥散性凝血,心肌梗死,急性脑血管病等,这些并发症一般发生在以前有过超凝性病变(如恶性损害)的术后老人。Ⅺ因子浓缩物应避免,或慎用于精心挑选的病例。补偿剂量切勿超逾Ⅺ因子活力的70%。反复应用FFP或Ⅺ因子浓缩物时,要注意因子Ⅺ在体内生物学半衰期长达60~80小时的特点。

Ⅺ因子水平>20%的杂合子是否需要治疗,应根据患者过去外伤或手术后出血史,作出经验性决定。也可结合过去出血性并发症的家族病史来考虑。有症状的病人,手术前或外伤后静脉注射DDAVP 0.3 g/kg,可以减少FFP和混合血浆制品的应用或无需应用。由于出血性并发症最常见于黏膜表面,因此抗纤溶剂如ε-氨基己酸、氨甲环酸辅助治疗常甚有益。

由于Ⅺ因子水平与出血风险的相关性不大,促使人们追查凝血和血小板功能上是否伴有缺陷。初步资料提示血小板Ⅺ因子缺失者存在出血风险。轻度Ⅺ因子缺乏和同时存在的vWD,与出血倾向增加有明显联系。

## 接触活化因子

因子Ⅺ对内部途径生成凝血酶时的Ⅺ因子活化虽很重要,但它只是凝血接触期4种组分中的一种。其他3项(因子Ⅻ,前激肽释放酶和高分子量激肽原)中的任何一项缺乏,体外试验虽有改变,但无临床出血,故亦无需补偿治疗。这些接触因子缺乏都能使aPTT延长,但如以病人血浆与带负电荷的aPTT试验活化剂(如白陶土或硅胶制剂西莱特〈celite〉)37℃长时孵育,即可正常。各种接触因子现在都有特异性定量方法。

出乎意料的是,因子Ⅻ严重缺乏(活力<1%)的病人中,约8%~10%有过早发生静脉血栓栓塞症的经历,有时甚至是致命性的。这使人想到因子Ⅻ缺乏可能由于接触期蛋白参与纤溶活化的缺陷而陷于超凝境地。

## ⅩⅢ因子(纤维蛋白稳定因子)缺乏

ⅩⅢ因子是转谷氨酰胺酶(transglutaminase),经凝血酶活化后,即与纤维蛋白交联,保护它不致被纤溶酶(plasmin)溶解。还与创口愈合及组织修复有关,在保持妊娠成活中似亦有重要作用。纯合子性严重缺乏罕见,常染色体隐性遗传,发生率为每300万次出生中约有1例。常有血亲婚配关系。一般是生后不久即因脐带断端出血不已而来就医。颅内出血(常为轻微外伤所致)频见程度,足以成为实施补偿疗法的一级预防依据,创口愈合不良、瘢痕形成缺陷和创口裂开,关节积血等,亦为典型症候。严重受累妇女,自发流产增多。由于ⅩⅢ因子缺乏不能由常规筛查性凝血试验(如aPTT及PT)检出,因此一般是根据临床情况疑及此症。多数实验室的快速筛查都是测定纤维蛋白凝块在与尿素5 mol/L或1%一氯乙酸孵育时保持完好性的能力。ⅩⅢ因子水平低于正常1%时,凝块将在2~3小时内化解。

预防或治疗急性出血的补偿疗法可用冷沉淀物,FFP,最好是由血浆制取的Ⅷ因子浓缩物(已由巴氏消毒取得病毒安全性,美国可向慈善科研新药中心〈IND〉提出申请)。从胎盘制取的产品,也在临床研究中。因子ⅩⅢ水平只达正常5%的病例,也能达到正常止血功能。因子ⅩⅢ在循环中的半衰期是10日,因此预防性补偿可安排为每3~4周1次。严重患者可能发生获得性同种抗体抑制物。自体抗体也有,一般与系统性红斑狼疮有关。

## 异常纤维蛋白原血症和纤维蛋白原缺失血症

异常纤维蛋白原(abnormal fibrinogens)虽已报道约300种,但很少引起症状。一般是偶然发现异常的,即在常规凝血筛查试验中,发现纤维蛋白原浓度减低,凝血酶凝血时间延长。进一步检查发现纤维蛋白原的功能水平与免疫学水平不符(抗原性比功能水平>50 mg/dL),以蛇毒代替凝血酶(如蛇毒凝血酶〈reptilase〉与蛇毒蛋白酶〈ancrod〉)测定血浆凝固时间,可见不同程度延长。异常纤维蛋白原是罕见的常染色体遗传蛋白,它们的鉴定提供了结构功能方面的重要信息,也使人们对创口愈合和纤溶过程有了更多了解。

异常纤维蛋白原血症(dysfibrogenemia)中,50%以上是没有症状的,25%有轻度出血倾向(常为释出纤维蛋白肽的缺陷所致),20%使患者有血栓形成倾向(thrombophilia)(一般是纤溶障碍所致)。还有出血与血栓形成并存的现象。有血栓栓塞性病史的患者中,异常纤维蛋白原血症的发生率约0.8%,一般发生在青春晚期和成年早期。妇女发生妊娠相关并发症如自发性流产和产后血栓栓塞症等增多。凝血酶和蛇毒凝血酶时间在预测某一异常纤维蛋白原今后是发生血栓形成、出血还是无症状上并无助益,但临床病史、纤维蛋白肽释出检查和纤维蛋白多聚化研究等,可能实用。肝细胞癌时可能发生无临床意义的异常纤维蛋白原血症。

异常纤维蛋白原血症是肝脏合成的蛋白性质失常,常染色体隐性遗传的先天性纤维蛋白原缺失血症(afibrinogenenia)则是正常蛋白生成的显著缺失。从出生时的脐出血开始,患者任何部位都可能发生危及生命的严重出血。颅内出血就是常见死因。创口愈合不良也很突出。所有以纤维蛋白凝块为终点的凝血检查,时间都大为延长。纤维蛋白原缺失血症一般可由特异性功能或免疫学试验检出。患者还可伴有血小板功能失常而使出血更为加剧。

应用FFP或冷沉淀物,可以矫治纤维蛋白原缺乏,但病毒安全性的问题仍未解决。由FFP制取的中纯Ⅷ因子浓缩物,FDA批准时已作病毒减毒和溶剂去垢处理,故更宜于选用。补偿要求是纤维蛋白原100 mg/dL。由于本品在循环中的生物半衰期至少96小时,故可3~4日治疗1次。纤维蛋白原缺失血症可作一级预防,对易致出血的异常纤维蛋白原血症,应在外伤或手术时按需或预防性补偿。有血栓形成倾向者,应无限期坚持抗凝。

## Ⅴ因子(前加速素,不稳定因子)缺乏

Ⅴ因子是凝血酶原酶复合体(prothrombinase complex)的组分,作用为在血小板磷脂膜上组装因子Ⅴa和Ⅹa,促使凝血酶原(因子Ⅱ)活化为凝血酶。Ⅴ因子缺乏是罕见常染色体隐性遗传病,每100万次出生中约有1例。血浆Ⅴ因子减低程度与临床出血风险大小的关系,不如α-颗粒中血小板Ⅴ因子含量,可见血小板在促使出血处充分止血上的重要作用,同时也可以说明治疗先天性或获得性Ⅴ因子缺乏所致出血时,何以输入正常血浆比FFP好。无需矫治血浆Ⅴ因子活力(在正常25%以上)即能保持止血。因子Ⅴ Leiden蛋白作用是抗拒活化蛋白C和血栓形成倾向,不影响Ⅴ因子的凝血作用(第33章)。

因子Ⅴ和Ⅷ联合缺乏为常染色体隐性病变,在西班牙和葡萄牙裔犹太人中,每100 000名出生婴儿中约有1例。出血程度决定于该二因子的缺乏程度,一般是在正常水平的5%~30%。补偿疗法应使两种凝血蛋白活力达到正常。Ⅴ因子和Ⅷ因子在结构上是同源蛋白。

接触过牛Ⅴ因子的人,有发生获得性Ⅴ因子缺乏的报道,心血管手术时局部用于止血的凝血酶制剂被牛Ⅴ因子污染,即可出现这种情况,也许是由此产生的抗牛Ⅴ因子抗体对人Ⅴ因子蛋白的交叉反应所致。患者可因此而发生大出血。

## 维生素K依赖性凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ缺乏

先天性Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子缺乏是罕见的常染色体隐性遗传病。杂合子(因子水平约为正常20%)一般无症状,但刚出生期例外,这是由于生理性维生素K缺乏,使原有凝血因子缺乏更为加剧所致。纯合子的凝血因子水平不到正常10%,可有不同症状。像其他凝血病一样,这些缺乏一般也是新生儿期间因脐带残端出血而被想到的。此后如未作补偿或预防治疗,就会发生黏膜出血(鼻出血,月经过多,拔牙);关节积血和肌肉血肿;手术和外伤后出血等症候。

实验室检查凝血时,Ⅶ因子缺乏PT延长而aPTT正常。据此即可把缺乏限定在外部途径。与此相反,因子Ⅱ和Ⅹ缺乏时PT和aPTT都延长,缺陷在凝血共同通路。利用Russell蝰蛇毒液进行凝血试验,可以区分这两种缺乏,因为蝰蛇毒是Ⅹ因子的直接活化剂,故Ⅹ因子缺乏时结果延长,而Ⅱ因子缺乏时则否。把病人血浆与正常血浆混合,这些试验结果都可矫正。利用缺乏待检凝血蛋白的血浆所作特异性凝血试验,可使诊断落实。

补偿疗法适用于急性出血症状和手术预防。除FFP(有可能传播血源性病毒感染)外,Ⅸ因子复合体浓缩物可使这些维生素K依赖性因子任何一项缺乏恢复到止血水平(正常25%~30%以上)

任何凝血因子缺乏被确诊后,其他还应考虑的问题是:

1. 获得性Ⅹ因子严重缺乏常伴有其他维生素K依赖性凝血因子缺乏,有时是发生在系统性

淀粉样变性(systemic amyloidosis)时。由于网状内皮系统中淀粉样纤丝与内源性和外源性X因子结合,因此如以FFP或Ⅸ因子复合物补偿,即使用量很大,也未必都能充分收效。脾切除术可使出血并发症缓解或消失。

2. 获得性Ⅸ因子缺乏已知与Gaucher病有关,因为Ⅸ因子是与葡萄糖脑苷脂(glucocerebroside)结合的。
3. Ⅸ因子缺乏可能伴有Noonan综合征,后者为常染色体显性遗传病,特征为先天性心脏病,面容异常,出血过多或显青紫。
4. 遗传性Ⅱ因子变种是核苷20210 G→A突变所致,伴有凝血酶原水平增高和动(静)脉血栓形成风险增加(第33章)。PT和aPTT都不受影响。
5. 以琼脂糖凝胶结合的多克隆抗人IgG或葡菌A柱作体外免疫吸附,同时进行补偿疗法和启动免疫抑制,可使针对任何凝血因子蛋白的获得性IgG自体抗体引起的出血并发症迅速暂时解除。
6. 获得性Ⅶ因子缺乏已知与Dubin-Johnson综合征及Gilbert综合征有关(第149章)。

## 狼疮抗凝物

狼疮抗凝物(lupus anticoagulant)可能是在常规凝血试验时因PT或aPTT延长而意外发现的,患者可能是青年妇女,一再发生自发性流产和与妊娠有关的血栓栓塞症;也可能是因脑动脉血栓形成而接受检查的青年妇女和高龄男子;还可能是系统性红斑狼疮(20~40%)或其他自身免疫病或淋巴增生性恶性损害的患者,以及正在接受长期亲精神性药物(如氯丙嗪)治疗的病人。与AIDS有关的机遇性感染和恶性损害时,也可有狼疮抗凝物发生。

狼疮抗凝物是一种作用于磷脂的IgG或IgM抗磷脂抗体,在体内和体外凝血试验中,磷脂对凝血酶原酶复(合)体活化是起模板作用的。抗心磷脂抗体是抗磷脂抗体族中的亚类,可以心磷脂脂质体提纯,显示有与狼疮抗凝物类似的抗凝作用。但是资料提示抗心磷脂抗体与狼疮抗凝物可能是不同类型的抗体,特异性和结合动态都不同于磷脂。有时狼疮抗凝物和抗心磷脂及抗磷脂抗体测试结果不一致,特别是在急性血栓形成期间。从实用角度来说,这些抗体的一种或联合测试结果,可能与血栓形成性并发症有关。如把病人血浆和正常血浆混合,发现aPTT或PT立即抑制于基线,孵育2小时后,亦不再延长(这与Ⅷ因子自体抗体是不同的),即有诊断意义。确诊性试验包括白陶土凝血时间(最敏感试验),稀释蝰蛇毒时间,稀释组织凝血激酶抑制试验,东部拟眼镜蛇毒液(textarin:ecarin)毒液凝血时间比,血小板中和试验等。所有这些试验都须有磷脂存在,而抗磷脂抗体则能阻断凝血因子的结合和凝血调节物(蛋白S和活化蛋白C)到达组装表面模板。在获得性凝血酶原(因子Ⅱ)缺乏的情况下,狼疮抗凝物引起出血性并发症,也许是由于狼疮抗凝物-凝血酶原复合体从循环清除加速,同时狼疮抗凝物作用于血小板膜,造成血小板量和质的改变。

血栓形成性并发症的发生机制现仍未详,但狼疮抗凝物可使血小板活化,损伤内皮细胞,使前列环素合成受到抑制,释出组织因子,或阻断凝血调节蛋白(thrombomodulin)激活的蛋白C的结合。$\beta_2$糖蛋白-1是血清中的一种蛋白,介导抗心磷脂抗体与磷脂的结合,可能在血栓形成性并发症的发生中起到重要作用。$\beta_2$糖蛋白-1抑制血凝和血小板聚集,但抗磷脂/抗$\beta_2$糖蛋白-1抗体干扰这些作用,促使血栓形成性并发症的发生。

狼疮抗凝物及抗磷脂抗体的处理方法,视症状轻重和临床情况而异。妊娠时以小剂量普通肝素5000 U皮下注射12小时一次和阿司匹林每日81 mg,胎儿存活率达80%。●皮质类固醇的应用尚有争议,不作推荐,因有发生糖尿病和高血压之虞。患者应补钙,以减少因长期应用肝素所致骨质疏松的风险。小分子量肝素(LMWH)制剂和免疫抑制剂如丙种球蛋白静脉注射的临床试验也在进行中。FDA的指令性建议提出:LMWH有轻微致畸性(tetratogenicity),还可能有致栓性(thrombogenicity),虽然这些并发症尚未在LMWH的荟萃分析中见到,但仍须由对照研究肯定是否存在任何这样的风险。

有狼疮抗凝物或抗磷脂抗体的血栓形成性症候的非妊娠患者,5年中复发风险约50%。复发性超凝病变的表现一般与初发时情况相似,即在初发深静脉血栓形成后,仍在静脉复发。常规口服抗凝剂使国际规范比(INR)保持在2.0~3.0的疗法,不能有效防止复发事件,故建议采取更激进的抗凝疗法,使INR达到3.0~3.5。

非男性化雄激素制剂达那唑(danazol)和司坦唑(stanazol)可能有助于把Ⅱ因子水平提升到止血所需

范围。无症状者可受惠于阿司匹林预防疗法,风险与效益比甚佳。

## 抗凝所致凝血病

临床最常见的获得性凝血病是华法林及其他香豆素类似物和肝素抗凝引起的。应用华法林后,维生素K依赖性凝血因子Ⅱ,Ⅶ,Ⅸ,Ⅹ等,都有功能缺陷,因为它们的γ-谷氨酰残基不能完成翻译后羧化(第149章)。随着抗凝力度的增加和INR增至6.0以上,发生危及生命的出血风险也相应增长。华法林作用可因强化用药、饮酒过量和同时伴有的膳食性维生素K缺乏而更加剧。出血可能很重,也可能是隐匿的,还能使原有病变暴露出来,如消化道或生殖泌尿道癌症。华法林引起的急性大出血,无论INR如何,都应给予维生素$K_1$ 1~5 mg皮下或静脉注射,并佐以FFP(10~20 mL/kg)或小量Ⅸ因子复合体浓缩物(20~50 μg/kg)。重组因子Ⅶa浓缩物(20~30 μg/kg)可用于急救,矫治华法林抗凝过度所致顽固性出血。对轻微出血或INR增高尚无出血的病例,应将华法林暂停1~2日,皮下或静脉注射维生素$K_1$ 1~2 mg。维生素$K_1$(1 mg)1剂口服,对此亦可收效,但INR在约48小时内未必会有明显改变。● INR>9.0时,可用FFP促使INR减低,减少高危病人出血风险。这些处置都很便于华法林适当调整剂量后的重新启用。在抗凝病房长期接受抗凝治疗的病人,大出血、死亡率和复发性血栓栓塞性并发症等都会大为减少。华法林对PT的影响,体外试验时病人血浆与正常血浆混合,即可矫治。虽然PT是华法林治疗后最先出现延长的凝血筛查参数,但是这种延长只是反映Ⅶ因子活力的减低。蛋白C活力的循环半衰期与Ⅶ因子平行。抗凝早期,尽管PT已延长,但却可能出现反常的血栓形成倾向,同时给予肝素治疗,与华法林重合5日,可使这种风险减低。

肝素抗凝也能诱导危及生命的出血性并发症。即使是循环中微量肝素或抽取血样的留置导管沾染肝素,也能使aPTT和凝血酶时间延长。蛇毒凝血酶时间可用于肝素和其他原因(如纤维蛋白降解产物及纤维蛋白原异常)所致凝血酶时间延长的鉴别。高浓度肝素也能使PT延长。肝素在循环中起抑制剂作用,因此把病人血浆与正常血浆混合,也不能使aPTT恢复。LMWH制剂不影响aPTT,但能影响凝血酶时间,决定于测试时所用凝血酶浓度(第33章)。LMWH的抗凝作用,可由抗因子Ⅹa试验监护。肝素引起的急性大出血,可用鱼精蛋白硫酸盐(protamine sulfate)矫治(1 mg/100 U残余肝素量)。鱼精蛋白硫酸盐剂量过大,本身亦可致凝血病。不过常规肝素在血浆中的存留时间很短(2~4小时),因此也可等待抗凝作用自行消失。LMWH的半衰期较长,但出血情况甚少,除非病人已有肾功能失常。LMWH的抗凝作用也可以鱼精蛋白硫酸盐矫治,但疗效只是边缘性,也难以预计。重组因子Ⅶa(30~90 μg/kg)矫治与LMWH有关的顽固性出血,也有珍稀案例的报道。

## 今后展望

严重血友病很适合基因疗法,因为Ⅷ、Ⅸ因子基因都已克隆到,而这些凝血因子活力只需小幅增高,就可使临床情况获得很大改善;凝血因子活力在人体内的调节也不是很精密的;同时血友病治疗中心对这些病人的严密纵向随访,已对他们的一般出血类型和凝血因子的补偿需要,有了充分了解。自1998年以来,美国已启动5项基因疗法研究,为血友病A和B确能受惠于这样的治疗,提供可靠依据。迄今这些努力还只证明血浆中凝血因子活力水平增长有限,或未能检出增长,而且纵有增长,也不持久。不过在这些临床研究中,很多病人甚至凝血活力并未提高的病人,都反映出血减少,凝血因子浓缩物用量减低;这里安慰剂效应是不能排除的。已用过多种载体,也未从中发现哪种方法收效更好。

A级论证文献


❶Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor Ⅷ/von Willebrand factor concentrate: A prospective multicenter study. Blood, 2002, 99:450-456.
高纯度Ⅷ因子/von Willebrand因子浓缩物治疗von Willebrand病的多中心前瞻性研究报道。

❷Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage antibodies with phospholipid antibodies (or antiphospholipid

antobodies). BMJ, 1997, 314:253 - 257.
作者等的研究证明:与抗磷脂抗体有关的复发性流产妇女,妊娠期间使用小剂量普通肝素(5000 U 皮下注射 12 小时一次)加阿司匹林(每日 81 mg),收效良好,胎儿成活率 >80%。

❸Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 2002, 137:251 - 254.
随机对照试验证明:治疗华法林相关的凝血病时,维生素 K 口服比皮下注射降低 INR 更快。

## 推荐阅读

Dimichele D. Inhibitors: Resolving diagnostic and therapeautic dilemmas. Haemophilia, 2002, 8:280 - 287.
有关血友病 A 和 B 的流行病学、免疫学、诱发因素和同种抗体抑制剂治疗选项的综述。

Evatt BL, Farrugia A, Shapiro AD, et al. Haemophilia 2002: Emerging risks of treatment. Haemophilia, 2002, 8:221 - 229.
全面综述血友病治疗时可能发生的各种并发症,包括感染性病原体,同种抗体抑制物形成,血栓和感染性并发症,以及蛋白酶对血友病出血性并发症的影响等。

Hirsh J, Fuster V, Ansell J et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol, 2003, 41:1633 - 1652.
美国心脏协会或美国心脏学会基金会为华法林治疗提出的指导性意见。

Miller DG, Stamatoyannopoulos G. Gene therapy for hemophilia. N Engl J Med, 2001, 344:1782 - 1784.
介绍血友病 A 和 B 各种基因疗法的不同方法,讨论迄今在这方面取得的成果,并对今后发展作出评估。

(王贤才 译;王小磊,范懿 校)

# 第 179 章
# 出血性疾病:弥散性血管内凝血,肝衰竭,维生素 K 缺乏

Andrew I. Schafer

## 弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation;DIC)又称**消耗性凝血病**或**纤维蛋白脱失**,很多严重病变都能引起这种情况(表 179-1)。患者的临床表现大多以基础病变为主,但在某些情况下(如隐性癌症,蛇毒作用),亦可以 DIC 为首发症候。

### 病理生理

DIC 实质上是血栓形成性病变,但急性暴发性病例的临床表现可能是广泛性出血。无论病因如何,基本的病理生理改变都是促凝物进入循环,促使凝血系统和血小板的系统性活化,导致纤维蛋白-血小板性血栓广泛沉积。这种促凝刺激多数病例都是组织因子,它是一种脂蛋白,正常情况下是不与血液接触的。DIC 时,由于组织损伤,恶性细胞精心打造或炎症介质促成它在单核细胞和内皮细胞表面的表达,才有机会进入血流。组织因子促使凝血蛋白酶(凝血酶)生成,再由它诱导纤维蛋白和血小板活化。有些特殊类型的 DIC 是由组织因子以外的促凝物(如某些癌症时的半胱氨酸蛋白酶〈cysteine protease〉和黏蛋白〈mucin〉)和凝血酶以外的蛋白酶(如胰腺炎时的胰蛋白酶〈trypsin〉和蛇毒的外源性蛋白)促凝的。

急性非代偿性 DIC 时,凝血因子的消耗速度超过肝脏对它们的合成能力,血小板的消耗也超过骨髓中巨核细胞对血小板的释出量。因此实验室检查时表现为凝血酶原时间(PT)延长,活化部分凝血激酶时间(aPTT)延长,血小板减少(thrombocytopenia)。DIC 时纤维蛋白形成增多,刺激代偿性继发性纤溶过程,即纤溶酶原活化剂(plasminogen activators)产生纤溶酶(plasmin),使纤维蛋白(和纤维蛋白原)化解为纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。后者是循环中的强烈抗剂,故使 DIC 的出血症候更为加剧,血管内纤维蛋白沉积可使红细胞破损,故血片上有裂红细胞(schistocytes)出现,但明显的溶血性贫血 DIC 时亦不

**表 179-1**

| 弥散性血管内凝血的主要病因 |
|---|
| **感染** |
| 革兰阴性菌脓毒症 |
| 其他细菌,真菌,病毒,落基山斑疹热,疟疾 |
| **产科并发症** |
| 羊水栓塞 |
| 死胎滞留 |
| 胎盘早剥离 |
| 毒血症,先兆子痫 |
| 脓毒性流产 |
| **恶性肿瘤** |
| 胰腺癌 |
| 腺癌(消化道) |
| 急性早幼粒细胞性白血病 |
| 其他肿瘤 |
| **肝衰竭** |
| **急性胰腺炎** |
| **蛇毒作用** |
| **输血反应** |
| **呼吸窘迫综合征** |
| **外伤,休克** |
| 脑损伤 |
| 挤压伤 |
| 烧伤 |
| 体温过低或过高 |
| 脂肪栓塞 |
| 缺氧,缺血 |
| 手术 |
| **血管性疾病** |
| 巨血管瘤(Kasabach-Merritt 综合征) |
| 急性动脉瘤 |
| 血管肿瘤 |

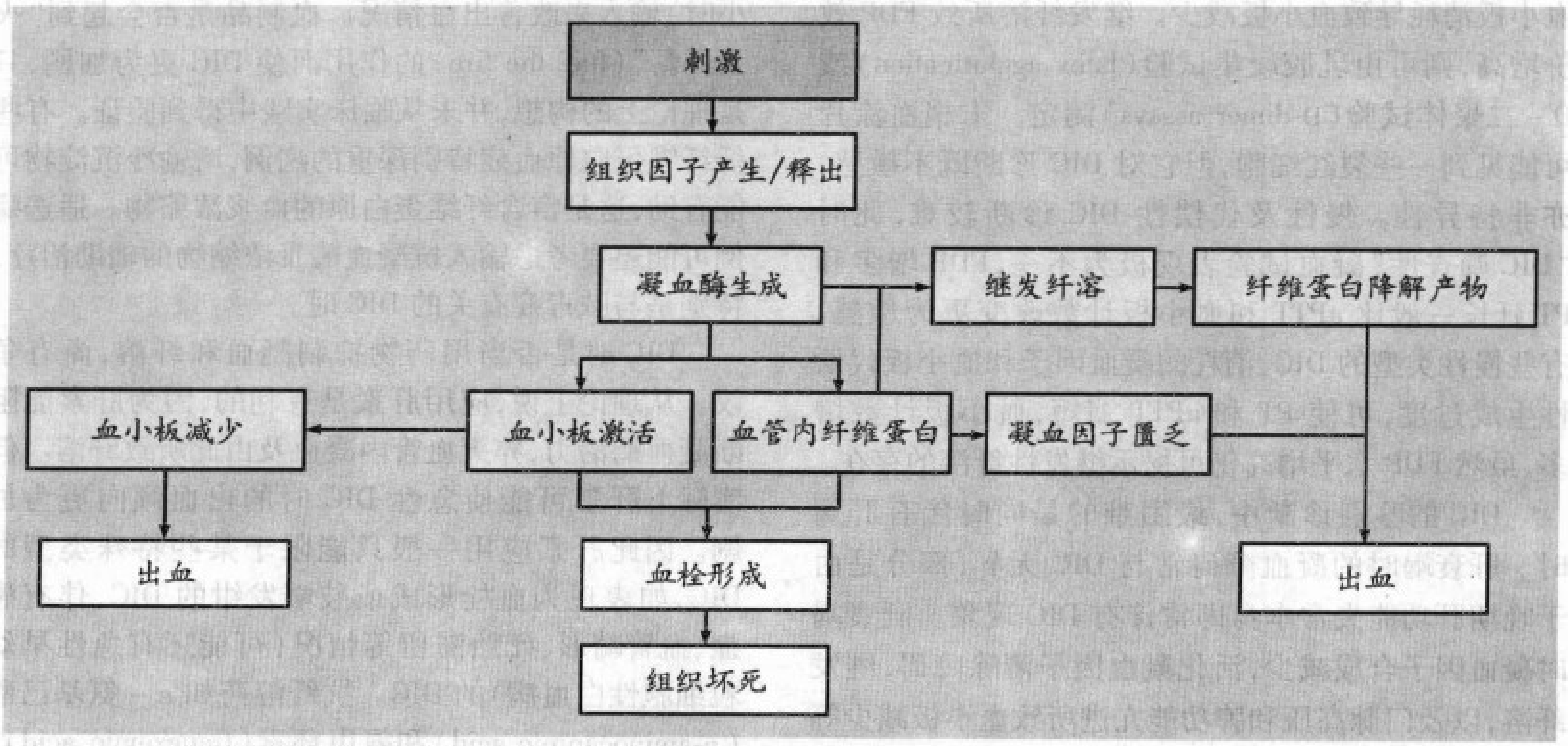


表179-1 弥散性血管内凝血时出血、血栓形成和缺血症候的病理生理。

常见。DIC时的微血管内血栓形成,影响某些脏器的血液供养,导致多器官衰竭,特别是伴有系统性血流动力学和代谢性紊乱时。

## 病因

DIC都有内在基础病因,一般皆须查明和消除,才能使凝血病的治疗成功。很多病变都因DIC的发生而使其转归不容乐观。感染是DIC的最常见病因,特别是革兰阴性或阳性脓毒症时,当然其他很多细菌、真菌、病毒、立克次体和原虫感染时也能激发此症。胎盘和子宫内容物富含组织因子及其他促凝物,正常情况下是与母体循环分隔开的,但在产科并发症特别是妊娠第三期,可能发生DIC的多种临床症候,从羊水栓塞(amniotic fluid embolism)时的急性暴发性并常为致死性DIC,到死胎滞留(retained dead fetus)时的慢性或亚急性DIC,都可见到。其他与DIC有关的产科情况如胎盘早剥(abruptio placentae),毒血症(toxemia),流产感染(脓毒性流产)(septic abortion)等。慢性形式的DIC,见于各种癌症时,特别是胰腺癌(第201章)和分泌黏蛋白的消化道腺癌(adenocarcinoma)(第200章),可以血栓形成性症候为主。急性早幼粒细胞性白血病(acut promyelocytic leukemia)(第193章)病人以全反式视黄酸(all-*trans*-retinoic acid)治疗,可使严重DIC的发生大为减少。现在还不清楚肝衰竭能否引起DIC,也不了解伴有肝衰竭,是否只是由于循环中活化凝血因子、纤溶酶和FDP的清除障碍而使DIC更为加剧。蛇毒液中含有多种影响凝血和内皮通透性(permeabiltty)的物质,这些外源性毒素的介入和组织坏死释出的内源性组织因子,即能诱发严重DIC。外伤、手术和休克是否引起DIC和DIC程度,与组织损伤范围和受累脏器有关,脑中组织因子含量极为丰富,因此脑外伤能引起临床或亚临床性DIC,最初只限于异常血管组织,但能"溢"入体循环。

## 临床表现

DIC的临床表现决定于基础刺激的性质、强度和持续时间。任何病因性DIC都可因伴有肝病而加剧。轻度DIC常无症状,只能由实验室检查而识别。DIC的血栓形成性并发症,最常见于以慢性病为基础的病因时,如癌症的Trousseau综合征(第188章)。指(趾)或肢体坏疽、皮肤出血性坏死(彩页9图179-2)和暴发性紫癜(purpura fulminans)也可能是DIC症候。急性非代偿性DIC时的最常见临床表现是出血。出血可能只限于干预或解剖性异常所在部位,但较重病例常为全身性,包括广泛淤斑和黏膜表面及孔口处弥漫性渗血(diffuse oozing)。

## 诊断

严重急性DIC的实验诊断一般不难。凝血因子消耗和功能抑制,导致PT、aPTT和凝血酶时间延长。

血小板消耗导致血小板减少。继发纤溶所致FDP效价增高,则可由乳胶凝集试验(latex agglutination)或D-二聚体试验(D-dimer assays)测定。末梢血涂片可能见到一些裂红细胞,但它对DIC诊断既不敏感,亦非特异性。慢性及代偿性DIC诊断较难,此时"DIC筛查性"凝血试验表现极为不一,FDP增多和PT延长一般比aPTT和血小板计数改变更为敏感。有些慢性类型的DIC,消耗的凝血因子和血小板代偿性生成过度,可使PT和aPTT缩短,血小板计数增多,虽然FDP水平增高仍可揭示继发性纤溶的存在。

DIC的鉴别诊断中,最困难的是同时伴有肝病时。肝衰竭时的凝血障碍常与DIC无异,部分是由于晚期肝功能失常本身即常伴有DIC现象。肝衰竭时凝血因子合成减少,活化凝血因子清除障碍,继发纤溶,以及门脉高压和脾功能亢进所致血小板减少等联合出现,实际上与DIC是无从区分的。血栓形成性微血管病如血栓形成性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura)和溶血-尿毒综合征(hemolytic-uremic syndrome)时,虽亦消耗血小板而有血小板减少,但无凝血因子活化及继发纤溶现象,PT,aPTT,凝血酶时间和FDP等一般也是正常的。但末梢血片上常随明显溶血出现的裂红细胞,血栓形成性血小板减少性紫癜以及溶血-尿毒综合征等,则比DIC显著得多。

原发性纤维蛋白溶解(*原发性纤溶*)是否为另一病变,尚有争议。有些病人临床出血倾向严重,实验室检查以纤溶性改变为主,包括FDP(D-二聚体)水平增高和高纤维蛋白原血症,但凝血因子消耗较少,血小板计数正常或大致正常。这些不寻常改变接近纤溶疗法时的预期改变,临床有时也能见到,特别是在前列腺癌病人中。

## 治疗

确定并清除基础病变,是成功治疗DIC所必需的(表179-2)。其他所有疗法,包括血流动力学支持,凝血因子和血小板补偿,药物抑制凝血和纤溶等,都是临时性措施。很多无症状、自限性DIC,只是实验室检查有凝血障碍,可能无需治疗。但有活动性出血或出血风险很高的DIC病人,则需血液成分治疗,首选血小板和新鲜冷冻血浆(FFP)输入,改善血小板减少情况,补充已耗失的各种凝血因子,矫正PT和aPTT延长。严重病例可能须以大量血浆(如6 U/24小时)输入来改善出血情况。血制品是否会起到"火上添薪"(fuel the fire)的作用而使DIC更为加剧,只是理论上的构想,并未从临床实践中得到验证。有些低纤维蛋白原血症特别深重的病例,增输冷沉淀物可能有助,这是富含纤维蛋白原的血浆浓缩物。适选病例可能还要考虑输入抗凝血酶Ⅲ浓缩物的辅助治疗,特别是与脓毒症有关的DIC时。

DIC时是否当用药物抑制凝血和纤溶,尚有争议。从理论上说,应用肝素是有利的,因为肝素能阻断凝血酶活力,猝灭血管内凝血及由此所致纤溶。但实际上肝素可能使急性DIC时的出血倾向更为加剧。因此肝素应用一般只能限于某些特殊类型的DIC,如表现为血栓形成或肢端发绀的DIC,伴有癌症、血管畸形、死胎滞留等情况(可能还有急性早幼粒细胞性白血病)的DIC。抗纤溶药如ε-氨基己酸(ε-aminocaproic acid)和氨甲环素(tranexamic acid),DIC病人一般都须禁用。因为它们阻断DIC的继发纤溶反应,使纤维蛋白沉积失去抗衡,可能引发血栓形成。但抗纤溶药在减轻DIC病人危及生命的出血上可能是有效的,特别是虽经激进的血流成分补偿仍未控制出血的极端病例;同时输入小量肝素,可使血栓形成风险减低。

## 肝衰竭

晚期肝病(第156章,第157章)患者的出血并发症可很严重,甚至是致死性的,与肝衰竭有关的死亡中,约20%即缘于此。出血倾向的程度,决定于肝病轻重和类型。接受肝移植的病例中,约1/3死亡是围手术期出血所致。

**表179-2**

**弥散性血管内凝血的治疗**

| |
|---|
| 确定和清除基础病因 |
| 轻度、无症状和自限性病变无需治疗 |
| 严重病例必要时血流动力学支持 |
| 血液成分治疗 |
| 　适应证:活动性出血或出血高风险 |
| 　　新鲜冷冻血浆 |
| 　　血小板 |
| 　　有些病例考虑冷沉淀物、抗凝血酶Ⅲ |
| 药物治疗 |
| 　适应证:肝素可用于有血栓形成或手足发绀的DIC;抗纤溶剂一般禁忌,除非出血危及生命,血液成分治疗失败 |

DIC=弥散性血管内凝血。

## 病理生理

肝衰竭时的出血,病理生理情况复杂,并且是多因素的。解剖改变是肝病患者发生胃肠道出血的主要病因。这些改变一般都是门脉高压引起的。上消化道出血可能由于食管静脉曲张或出血性胃炎(充血性胃病),下消化道出血很少危及生命,可能是痔出血所致。另一方面,门脉高压也可能是原发性凝血障碍引起的(即血栓形成),如骨髓增生性病变和阵发性睡眠性血红蛋白尿(第180章)即可有此情形。

由于肝脏是凝血和纤溶因子及其蛋白抑制物的主要合成部位(表179-3),因此肝衰竭时系统性凝血病情况复杂是不足为奇的。肝细胞产生除von Willebrand因子以外所有凝血因子,晚期肝实质病时这些蛋白合成都有障碍(第178章)。肝病也影响维生素K依赖性促凝因子Ⅱ,Ⅶ,Ⅸ,Ⅹ的γ-羧化。纤维蛋白原功能失常即**异常纤维蛋白原血症**(dysfibrinogenemia)亦常见于不同肝病,特别是肝癌时。大多数类型的晚期肝病时,由于血凝抑制物合成障碍和肝细胞对活化凝血因子的清除不力,都有一定程度的DIC。DIC还是治疗顽固性腹水的LeVeen分流术可能发生的重要并发症,因为分流使富含促凝物的腹水进入体循环。很多病人都须结扎分流以终止DIC。肝病时组织纤溶酶原活化物水平增高,而纤溶酶原活化物和纤溶酶的抑制物合成又减少,故纤溶活力增高,也使DIC和出血风险加剧。

肝衰竭时的出血倾向,与血小板数量和质地改变亦有关。门脉高压所致充血性脾肿大时,脾内滞留的血小板增多(脾功能亢进)。由此引起的血小板减少程度,一般与脾的大小相关,血小板数有时可减至50 000/mm³以下。嗜酒病人可因乙醇的急性毒性作用和叶酸缺乏抑制骨髓内血小板生成而使血小板减少。此外,肝病患者血小板质地异常亦有报道。

**表179-3**

**肝病时的凝血改变**

| |
|---|
| **凝血改变** |
| 凝血因子合成减少 |
| 维生素K依赖性γ-羧化障碍 |
| 异常纤维蛋白原血症 |
| 弥散性血管内凝血 |
| 纤溶活力增高 |
| **血小板异常** |
| 血小板减少(脾功能亢进) |
| 血小板功能失常 |

肝移植为凝血系统提出了一些特殊问题。在持续约2小时的术中无肝期释出的组织纤溶酶原活化物,可使术后纤溶增加,出血风险亦暂加剧。

## 临床表现

肝病时最常见出血性并发症是胃肠出血,一般是解剖异常引起的,可因肝衰竭时的系统性凝血障碍而更加剧。发生在其他黏膜部位的出血,有淤斑出现,或为更严重的腹膜后及中枢神经系统出血,一般表明凝血系统病变更重。

肝病时的严重凝血障碍,使得肝活检成为潜含危险的操作。PT和血小板计数是提示出血风险的最佳指标。一般说来,如PT和aPTT延长不到对照1.5倍,血小板计数>50 000/mm³,肝活检是可以安全进行的。PT和aPTT延长,可以FFP矫治。但由出血时间预测活检后出血风险是不可靠的。

## 诊断

虽然晚期肝病时PT和aPTT都常延长,但在病程早期,PT测定更为敏感,如aPTT延长过甚,与PT延长不相称,应想到是否伴有凝血障碍,如狼疮抗凝物或凝血因子抑制物。PT延长也是很实用的预后指标,提示肝硬化、急性对乙酰氨基酚(acetaminophen)性肝中毒和急性病毒性肝炎预后不祥。特别是对急性病毒性肝炎的预后,它是比血清白蛋白或转氨酶更好的指标。凝血酶时间过分延长,应想到异常纤维蛋白原血症。脾功能亢进可能伴有营养性叶酸缺乏和乙醇对骨髓的急性毒性影响,常使肝病患者发生轻至中度血小板减少。但如血小板计数明显<50 000/mm³,应想到是否伴有其他可使血小板减少的病因。

肝衰竭时的凝血病有时与DIC无异,部分实由于晚期肝病中必然会有一定程度DIC存在。但是一般说来,DIC病人的Ⅷ因子减少和FDP(特别是D-二聚体)增高都比肝衰竭时更为显著。

## 治疗

治疗肝病时的凝血障碍,可能要侧重在防止介入

性操作时的出血性并发症，以及活动性出血的治疗。最有效的是血液成分治疗，如FFP（含所有凝血因子）和血小板输入（第163章）。有些病人需要大量FFP（15～20 mL/kg）以矫治PT延长。这类病人偶须血浆置换，以防液体负荷过重。由于有些凝血因子半衰期短，可能每8～12小时即须输注FFP一次，使凝血试验参数保持在适当水平。有些病人特别是有胆汁淤积的，注射维生素K至少可使凝血障碍得到部分改善，但晚期肝细胞衰竭时，维生素K注射基本无效。鉴于血栓形成性并发症的风险，肝衰竭时像DIC一样，凝血酶原复合体浓缩物亦属相对禁忌。脾功能亢进病人由于脾大，输入的血小板立即陷入脾内，故计算的血小板浓缩物量常须更大，才能使循环中血小板计数明显增高。去氨加压素（DDAVP）能使肝硬化病人出血时间缩短，亦可用于辅助治疗。

## 维生素K缺乏

维生素K是促凝因子Ⅱ（凝血酶原）、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ和抗凝因子蛋白C、蛋白S谷氨酸残基γ-羧化所必需的。正常情况下是这种译后修饰使得这些蛋白具有凝血活力。检测维生素K缺乏，PT比aPTT敏感，因为Ⅶ因子是这些蛋白中最不稳定的，而它又是凝血外部通路中唯一的维生素K依赖性因子。

维生素K主要来源有二，即膳食摄入和肠内菌丛合成。如无吸收不良，单由营养性缺乏很少引起有临床意义的维生素K缺乏。但如清除肠道细菌又有膳食摄入不足，就可能发生维生素K缺乏。这种情况一般见于重症监护病房的危重病人，他们不经口进食，又在长期广谱抗生素治疗中。接受全胃肠道外营养（静脉营养）（total parenteral nutrition）的病人，也能发生维生素K缺乏，除非输注中已有维生素K补充。

维生素K主要在回肠吸收，并需有胆盐存在。梗阻性黄疸（第158章）继发脂溶性维生素吸收不良以及小肠本身病变如成年型乳糜泻（celiac sprue）、短肠综合征（short-bowel syndrome）和炎症性肠病（第141章，第142章）时的吸收不良，都能发生有临床意义的维生素K缺乏。此外，华法林（warfarin）可以其对维生素K的竞争性拮抗而起到抗凝作用。

维生素K缺乏如有临床意义，可口服矫治，如有吸收不良即须注射（10 mg皮下注射每日一次）。维生素K缺乏所致出血的紧急治疗是输入FFP。

### 推荐阅读


Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Coagulation disorders in liver disease. Semin Liver, 2002, 22: 83 – 96.

复习肝病时凝血障碍的发生机制、临床表现和治疗方法。

Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am, 2003, 17: 149 – 176.

弥散性血管内凝血病因、病理生理、诊断和治疗的当前认识（综述）。

Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the teratment of warfarin-associated coagulopathy. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 2002, 137: 251 – 254.

作者等的随机对照研究证明：华法林抗凝过度时，维生素K口服比值比皮下注射收效更快。

Toh CH. Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. Semin Theromb Hemost, 2002, 27: 653 – 656.

弥散性血管内凝血的实验室检查，分析现有检查方法的优缺点。


（王贤才 译；王小磊，范鹄 校）

# 第 180 章

# 血栓形成性病变:超凝状态

Andrew I. Schafer

**超凝状态**(hypercoagulable states)包括一些引起病理性血栓形成倾向和血栓形成风险的遗传和获得性病变。这些情况亦称**前血栓形成状态**(prethrombotic states)。遗传性易致血栓形成无论病因如何,有时亦称**血栓形成倾向**(thrombophilia)。

原发性超凝状态(第162章)是特异性凝血蛋白的质或量的改变引起的,由此导致促血栓形成状态。这些病变大多涉及遗传突变,引起:(1)生理性抗血栓因子缺乏;或(2)促血栓因子水平增高(表180-1)。特别是伴有其他促血栓性突变时(多基因互动),这些原发性超凝状态即以血栓形成素质(predisposition to thrombosis)持续终生。一次次临床血栓形成性事件的发生,往往是在遗传性超凝状态的基础上,又有了获得性继发性超凝状态。继发性超凝状态是另一些情况,大多是获得性病变(图180-1),通过复杂(常为多因素)机制引起血栓形成倾向。

## 原发性超凝状态

### 分子机制和频率

#### 抗凝血酶Ⅲ缺乏

抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ)遗传性质或量缺乏可使纤维蛋白聚集增多,患者终生都有血栓形成倾向(第162章)。抗凝血酶是凝血酶及其他活化凝血因子的主要生理性抑制物,缺乏可使蛋白酶活力和纤维蛋白形成失去调节。Ⅰ型抗凝血酶缺乏病人血浆抗凝血酶的抗原性和功能性水平减低过甚,是正常蛋白数量缺乏引起的。Ⅰ型抗凝血酶缺乏时的合成障碍、分泌缺陷或抗凝血酶失稳,是主基因缺失、单个核苷酸改变或抗凝血酶基因的短插入或缺失所致。Ⅱ型抗凝血酶缺乏时的血浆抗原性正常或接近正常,但活力水平低,说明分子有功能缺陷。Ⅱ型抗凝血酶缺乏又可按其异常发生部位再分出不同亚型,即累及活性蛋白酶的抑制作用,肝素结合部位,或二者兼有。Ⅱ型缺乏一般都是特定点突变造成单个氨基酸取代,而使蛋白功能失常。能引起Ⅰ型或Ⅱ型抗凝血酶缺乏的突变,迄今已发现80种以上。

抗凝血酶缺乏的遗传方式是常染色体显性遗传。多数患者都是杂合子,抗凝血酶水平一般约为正常的40%~60%,但都可能出现超凝的全部临床症候。少数抗凝血酶缺乏的纯合子,一般都是Ⅱ型缺乏,肝素亲和性减低,这种变异型在杂合子时发生血栓形成的风险甚小。

一般人口中,无症状抗凝血酶缺乏的杂合子频率约为每350万人中1例。这些人的突变临床大多是寂静无闻的,从无血栓形成症候。一般人口中有症状的抗凝血酶缺乏频率,估计每2000~5000人中1例。所有以静脉血栓栓塞症前来就医的病人中,抗凝血酶缺乏的检出率只约1%,但在复发性血栓形成和较年轻(<45岁)时发生血栓形成的特选病例中,检出率约2.5%。

**表 180-1**

**最常见的原发性超凝状态**

| |
|---|
| **抗血栓形成因子缺乏** |
| 抗凝血酶Ⅲ缺乏 |
| 蛋白C缺乏 |
| 蛋白S缺乏 |
| **促血栓形成因子增多** |
| 因子Ⅴa(活化蛋白C抗性;因子Ⅴ Leiden) |
| 凝血酶原(凝血酶原G20210A突变) |
| 高同型半胱氨酸血症 |
| 因子Ⅷ,Ⅸ,Ⅺ,纤维蛋白原,凝血酶激活性纤溶抑制物 |

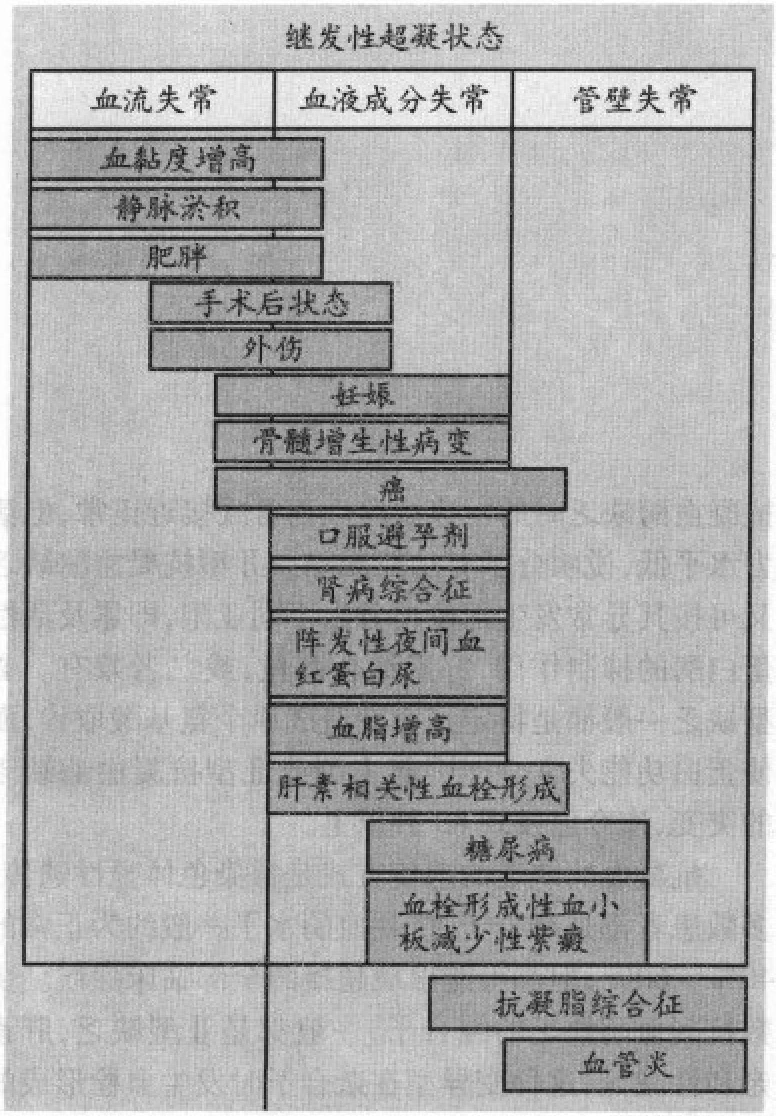



**图 180-1** 继发性超凝状态。这些不同病变时的血栓形成风险病理生理基础复杂,涉及多种因素。此处各种继发性超凝状态的血栓形成机制主要是按 Virchow 血栓形成三要素提出的,即血流失常,血液成分失常,血管壁失常。(仿 Schafer AI. The primary and Mechonisms of Hypercoagulable States. New York:Chapman & Hall,1997,p 16.)

## 蛋白 S 缺乏

蛋白 S 是活化蛋白 C(APC)的主要辅因子,缺乏时类似蛋白 C 缺乏时的因子Ⅷa 和Ⅴa 灭活障碍而使纤维蛋白生成失去调节。但与蛋白 C 不同,循环中蛋白 S 部分与 C4b 结合蛋白络合,只有游离部分的蛋白 S(约占蛋白 S 总量的 35% ~40%)对 APC 起辅因子作用。像抗凝血酶和蛋白 C 缺乏一样,遗传性蛋白 S 缺乏,已发现数量(Ⅰ型)和质量(Ⅱ型)缺失两种类型。还有Ⅲ型蛋白 S 缺乏,特征是蛋白 S 在血浆中的总水平正常,但游离部分减低。

迄今已报道的蛋白 S 基因特异性突变还较少,大多是移码(frame-shift)、无义(nonsense)及错义(missense)点突变。一般群体中蛋白 S 缺乏的发生率现仍未详。从对所有静脉血栓栓塞症者的检查看来(2% ~3%),约与蛋白 C 缺乏的频率相当。

## 活化蛋白 C 抗性

遗传性 APC 抗性(inherited APC resistance),最初是由于发现患者的血浆活化部分凝血激酶时间(aPTT),体外试验时不能因加入外源性 APC 而相应延长而获知的。以后发现有功能性 APC 抗性的人,Ⅴ因子基因大多都有特异性单个点突变,这种称为**因子ⅤLeiden** 的突变,是核苷酸 1691 的鸟嘌呤(G)为腺嘌呤(A)所取代(G 1691A),使得 504 号位精氨酸(Arg 504)被谷氨酰胺(gln)取代,经过这些取代,因子Ⅴa 就不能被 APC 灭活。常染色体遗传的因子Ⅴ Leiden 杂合子,发生血栓形成的风险增加 5 ~10 倍,纯合子则可增长 50 ~100 倍。

因子Ⅴ Leiden 突变,在健康白人中相当常见(3% ~7%),但在某些黑人和亚洲群体中似大为减少甚至未见存在。静脉血栓栓塞症者中的发生频度,不同研究报告中相差很大(10% ~64%)。

## 凝血酶原基因突变

凝血酶原基因核苷酸 20210 中 G→A 取代,可使血浆凝血酶原水平增高,静脉血栓栓塞症的发生风险也随之增加。据荷兰的一项群体调查,凝血酶原基因突变的等位频率是 1.2%,使得它在静脉血栓形成的遗传性危险因素中,仅次于因子Ⅴ Leiden,至少在某些白人群体中是这样的。在所有静脉血栓栓塞症病人中,约 6% ~8% 有凝血酶原 G 20210A 突变。

## 其他原发性超凝状态

因子Ⅷ凝血活力增高,是发生静脉血栓形成的明显危险因素,家族研究提示:因子Ⅷ水平增高,往往是遗传决定的。因子Ⅺ和Ⅸ,纤维蛋白原,以及可由凝血酶激活的纤溶抑制物水平增高,也能使风险增高。此外,还有很多有生理性抗血栓形成系统的遗传性改变,也与血栓形成倾向有关。这些病变大多都还只限于个案或家族研究,它们的遗传学分子基础仍未尽悉,发生率现亦未详,估计比以上所述各病要少见得多。其他原发性超凝状态包括肝素辅因子Ⅱ缺乏,凝

血调节蛋白(thrombomodulin)功能失常,还有很多可使纤维蛋白降解障碍的纤溶病变如低纤溶酶原血症(hypoplasminogemia),纤溶酶原异常血症(dysplaminogenemia),纤溶酶原活化物缺乏,以及某些引起血栓形成而非出血素质的异常纤维蛋白血症(dysfibrinogenemia)。

## 高同型半胱氨酸血症

高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia)是血中同型半胱氨酸(高半胱氨酸)水平增高所致,它是甲硫氨酸(蛋氨酸)(methionine)经转甲基作用生成的巯基氨酸(图 180-2)。同型半胱氨酸再甲基化(remethylation)为甲硫氨酸或分解为胱硫醚(cystathionine)。再甲基化的主要通路需有叶酸和钴胺(cobalamin)(维生素 $B_{12}$),还涉及亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR);还有一条次要再甲基化通路,是由甘氨酸三甲内盐(甜菜碱,betaine)-同型半胱氨酸转甲酶介导的。另一方面,同型半胱氨酸亦可由胱硫醚β-合酶(CBS)在转硫通路中转化为胱硫醚,吡哆辛是此反应的辅因子。遗传性高同型半胱氨酸血症的最常见原因是胱硫醚β-合酶缺乏,但也有少数病例是再甲基化途径中遗传性缺陷引起的。

纯合子 CBS 缺乏状态所致严重高同型半胱氨酸血症,能引起早发性动脉硬化和静脉血栓栓塞症,精神发育滞后,神经性缺陷,晶状体异位(lens ectopy),骨异常等。但 CBS 缺乏的杂合子成人,血中同型半胱氨酸轻至中度增高,可能只有静脉或动脉血栓形成症候。杂合子 CBS 缺乏可能是 *CBS* 基因几种点突变中的任何一种引起的,一般人口中,发生频率约0.3%~1.4%。遗传性再甲基化通路缺陷所致高同型半胱氨酸血症时 MTHFR 活力常减低。常染色体隐性遗传的 *MTHFR* 基因 C677T 突变的纯合子,在某些群体中发生率可达 15%,患者同型半胱氨酸中度增高,叶酸能矫治之。但它与静脉血栓形成的关系,仍有争议。成人获得性高同型半胱氨酸血症的最常见病因是营养性缺乏,即缺乏同型半胱氨酸代谢所需的辅因子如吡哆辛,钴胺,叶酸等。

获得性和遗传性高同型半胱氨酸血症可能是动脉和静脉血栓形成的危险因素(第 47 章,第 78 章)。同型半胱氨酸诱导血栓形成和动脉硬化的机制复杂,可能涉及多种因素对管壁的影响。同型半胱氨酸能引起血管内皮损伤,使血管内皮面由抗凝转为促凝性,促使平滑肌细胞增生。同型半胱氨酸对管壁的这

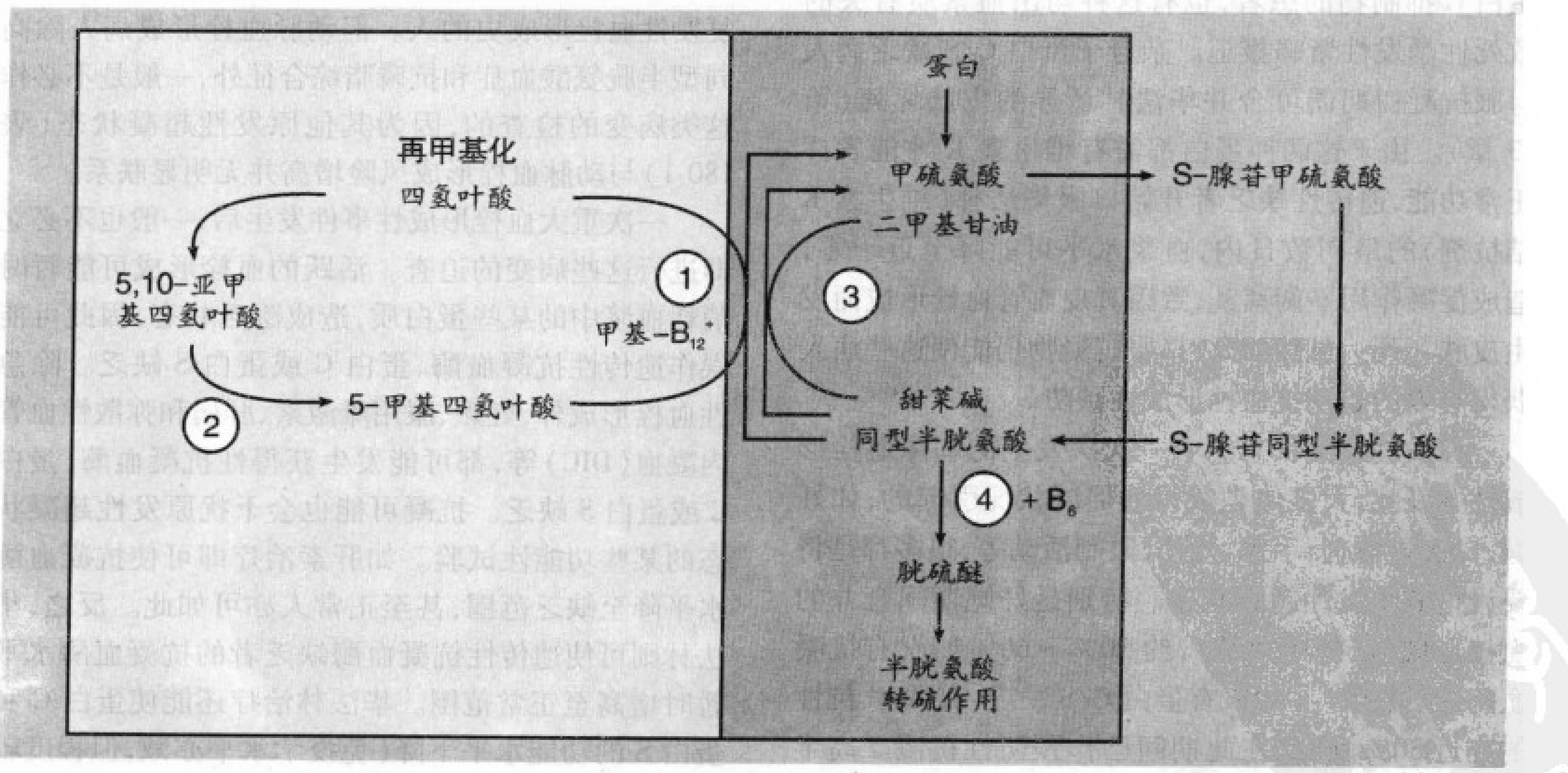



**图 180-2** 细胞内同型半胱氨酸再甲基化为甲硫氨酸或经转硫作用为半胱氨酸的细胞内代谢。圆圈中位数字是涉及的主要酶:(1)甲硫氨酸合酶;(2)5,10-亚甲四氢叶酸还原酶;(3)甘氨酸三甲内盐(甜菜碱)-同型半胱氨酸转甲基酶;(4)胱硫醚β-合酶。(仿 De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherirted thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes, and management. Blood, 1996, 87:3531-3544.)

些毒性影响,可能是氧化应激介导的。

## 临床表现

原发性超凝状态主要是静脉血栓栓塞性并发症(第78章)。临床表现以下肢深静脉血栓形成和肺栓塞最为常见(表162-2)。但冠状动脉、脑血管和末梢循环的动脉血栓形成,除高同型半胱氨酸血症外,与原发性超凝状态无何联系,虽然有些报道指出蛋白S缺乏和纯合子抗凝血酶缺乏时有此情形发生。静脉血栓形成也能通过未闭的卵圆窝反常栓塞(paradoxical embolism)引起动脉闭塞。

原发性超凝状态的静脉血栓栓塞症,可始发于任何年龄,但以成年早期出现居多。患者常有阳性血栓形成的家族史。原发性超凝状态者发生血栓形成的风险因人而异,但以有APC抗性的病人风险较小,同时伴有其他促血栓形成性突变者明显增高。少数纯合子缺乏状态的人,血栓形成性并发症常更严重。新生儿暴发性紫癜(neonatal purpura fulminance)是蛋白C或蛋白S缺乏纯合子的特有症候。这是皮肤和皮下血管广泛性血栓形成所致缺血性坏死引起的严重(有时为致死性)综合征。还有一例有获得性IgG型蛋白C抑制物的患者,也有这种与出血素质有关的致死性暴发性紫癜报道。杂合子蛋白C/S缺乏病人口服抗凝初期偶可合并华法林诱导的皮肤坏死(第33章)。由于这两种蛋白都需有维生素K才能发挥正常功能,遗传性缺乏者开始口服华法林(维生素K拮抗剂)的最初数日内,血浆水平可能降至近于零,造成促凝作用平衡紊乱,致因真皮血管血栓形成而发生皮肤坏死。虽然如此,口服抗凝物仍能使这些病人获得有效的长期抗血栓形成性预防。

原发性超凝状态患者一次次发生的临床血栓形成性并发症,大多似是获得性促凝状况引起的,如妊娠,口服避孕剂,手术,外伤,限制活动等,很多都是将要讨论的继发性超凝状态。特别是妊娠期间合并的血栓形成(产褥期尤甚),约30%~60%妇女有抗凝血酶缺乏,10%~20%有蛋白C/S缺乏,有APC抗性的亦近30%,除非在此期间已作预防性抗凝。高半胱氨酸血症时的静脉血栓栓塞症临床表现与情况,与其他原发性超凝状态几无不同。但与其他病变不同,高同型半胱氨酸血症还是动脉血栓形成包括心肌梗死、卒中和末梢动脉病的独立危险因素(第47章)。

## 诊断

原发性超凝状态的实验诊断(第162章)须逐个进行,因为还没有一种普遍性筛检试验,可以确定病人是否存在各种情况。目前检查抗凝血酶缺乏,蛋白C缺乏,蛋白S缺乏,APC抗性(因子V Leiden),凝血酶原G 20210A突变,高同型半胱氨酸血症等,已有功能性、免疫学及DNA试验可供选用。

有过一次静脉血栓栓塞性病变的病人,经查发现有原发性超凝状态(血栓形成倾向),在治疗上有何意义还不一定。但对最初的抗凝治疗不会发生影响。因为还不能肯定促凝性突变的存在会使复发性血栓形成的风险增加,也不一定要对一次静脉血栓栓塞性病变后开出的预防性抗凝疗法作何调整。但对这些病人进行遗传性血栓形成倾向的筛查可能还是有益的,以帮助确定是否还有其他家属受累,一旦发生高风险情况,亦可采取适当措施,预防血栓形成(如手术、妊娠和限制活动时的抗血栓形成性预防,对口服避孕剂及激素补偿疗法可能提出否定意见)。目前的合理诊断方案是在静脉血栓栓塞症后,至少对所有"高度血栓形成倾向"的人进行筛查,包括已在50岁前确诊有过这类病变发生的人,以及有阳性家族史或复发性血栓形成史的人。但动脉血栓形成病人除高同型半胱氨酸血症和抗磷脂综合征外,一般是不必作这类病变的检查的,因为其他原发性超凝状态(表180-1)与动脉血栓形成风险增高并无明显联系。

一次重大血栓形成性事件发生后,一般也不必立即进行这些病变的追查。活跃的血栓形成可能暂时消耗血浆中的某些蛋白质,造成匮乏状态,因此可能误作遗传性抗凝血酶、蛋白C或蛋白S缺乏。除急性血栓形成外,妊娠、服用雌激素、肝病和弥散性血管内凝血(DIC)等,都可能发生获得性抗凝血酶、蛋白C或蛋白S缺乏。抗凝可能也会干扰原发性超凝状态的某些功能性试验。如肝素治疗即可使抗凝血酶水平降至缺乏范围,甚至正常人亦可如此。反之,华法林则可使遗传性抗凝血酶缺乏者的抗凝血酶水平暂时增高至正常范围。华法林治疗还能使蛋白C和蛋白S的功能水平下降(免疫学水平亦减,但程度较低),以致可能误作遗传性缺乏。因此,所有这些检查最好在血栓形成性事件后口服抗凝疗法完成至少2周后再为进行。如病人需要检查,而中断预防性口服抗凝又考虑风险过大,则可在华法林停止后肝素覆

盖至少2周后,再做蛋白C和蛋白S测定。

筛查抗凝血酶、蛋白C和蛋白S缺乏,最好做功能测试,因为它能查出数量和质量缺陷,而抗原性(免疫学)测定只能发现这些蛋白的数量缺失。但如有APC抗性,蛋白C和蛋白S的功能性凝血检查也可能出现减低的假象。APC抗性可以高度敏感和高度特异性的新凝血试验诊断,也可由末梢血中单核细胞的DNA分析,确定因子V Leiden突变。诊断高同型半胱氨酸血症,目前是禁食一夜后,测定同型半胱氨酸水平增高,则患者与正常人的鉴别更为明显。*C677T MTHFR*突变也有DNA诊断法,但是这种遗传变异尚未被确定为促血栓形成的明显危险因素。

## 治疗

原发性超凝状态病人的急性静脉血栓形成和肺栓塞的初期治疗与无此遗传缺陷的病人并无不同(第33章,第78章)。像无已知血栓形成倾向的病人一样,发生重大静脉血栓形成或肺栓塞后,都应考虑溶栓疗法(thrombolytic therapy)。急性期处理应以未分级或低分子量肝素开始,疗程至少5日。●静脉血栓栓塞病人如无激发因素(如术后状态),可于肝素治疗的第1日开始口服华法林抗凝,至少持续6月,剂量应调整至使凝血酶原时间维持在国际正常比(INR)2.0~3.0间。

一次急性静脉血栓栓塞症发作6月后,是否继续安排持续性口服抗凝预防,必须结合此举可使病人面对出血性并发症的明显风险细加权衡。●原发性超凝状态者已有过两次以上血栓形成性事件发生的,应终生接受华法林预防性抗凝(第78章)。反复发生血栓形成的人,即使未检出原发性超凝状态,可能也应坚持无限期即终生抗凝。

**表180-2**

**原发性超凝状态的长期处理**

| 风险分类 | 处理 |
|---|---|
| **高危** | 无限期抗凝或终生抗凝 |
| 自发性血栓形成≥2次 | |
| 1次自发性危及生命的血栓形成 | |
| 1次位于不寻常部位的自发性血栓形成(如肠系膜静脉、脑静脉) | |
| 不止一种超凝状态时的1次自发性血栓形成 | |
| **中危** | 高危期间强效预防 |
| 1次血栓形成并有获得性促血栓形成性刺激因素 | |
| **无症状者** | |

仿 Bauer K. Approach to thrombosis. In Loscalzo J. Schafer AI (eds): Thrombosis and Hemorrhage. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, pp 477–490.

初次血栓形成始发阶段后,是否持续预防性口服抗凝,较难决定(表180-2)。发生一次血栓形成后,如果该次发作已危及生命,或发生在非寻常部位(如肠系膜静脉、脑静脉血栓形成),或有不止一种促血栓形成性遗传改变,也许就应进行无限期即终生抗凝(第78章)。如果不是这些情况,特别是如果初次发作是由暂时性获得性促血栓形成情况(如妊娠,手术后,限制活动)引起的,则在经过6个月华法林治疗后停药就很合理,以后只在高危期间再作预防性抗凝。

已知有血栓形成倾向,但尚未有过血栓形成性并发症的无症状者,无需预防性抗凝,除非是在血栓形成的高危期间。由于原发性超凝状态病人的一级血亲中,约半数可能受累,因此应对他们提供诊断意义方面的知识。

原发性超凝状态妇女妊娠期间的处理要特加关注,特别是在产褥期。有血栓形成倾向的妇女,以前有过血栓形成史的,整个妊娠期和产后4~6周(这是特别高危期),都应接受预防性抗凝;有此倾向的无症状者,可能也须作此处理。肝素现已成为首选抗凝药,因为华法林在初妊3个月对胚胎有致病风险,妊娠晚期还有出血风险。可用普通肝素皮下注射8~12小时一次,剂量调整至使中期aPTT达对照INR的1.5倍,亦可用固定剂量的低分子量肝素。

由于华法林诱导的皮肤坏死(彩页9图180-3)罕见,因此在本品治疗开始前,无需筛查已知能诱发此症的遗传性蛋白C/S缺乏。只要华法林治疗开始不用负荷性大剂量,并以肝素覆盖,这种情况大多不致发生。一旦发生这种并发症,即华法林治疗开始数日内出现疼痛、发红继以发黑、坏死的皮肤损害,就应立即停止华法林治疗,应用维生素K,并启用肝素(第33章)。应用新鲜冷冻血浆或纯蛋白C浓缩物,使蛋白C水平迅速到达正常,可使情况改善。尽管有这种罕见并发症,华法林对遗传性蛋白C/S缺乏者仍不失为有效的长期预防性抗凝药。

由正常人类血浆提纯的抗凝血酶Ⅲ浓缩物,可能是"肝素抗性"(heparin-resistant)病人适用的抗凝辅助,他们也是Ⅱ型抗凝血酶缺乏的特例;虽经充分抗凝仍反复发生血栓形成的抗凝血酶缺乏病人,亦可以此辅助治疗。有些围手术期和产科情况,抗凝疗法的出血风险难以承受时,亦可输注抗凝血酶浓缩物。

现在还不清楚,这些抗凝原则是否也能适用于高同型半胱氨酸血症和静脉血栓形成病人。补充叶酸、吡哆辛和钴胺等维生素,虽可使血浆同型半胱氨酸水平恢复正常,但血栓形成风险是否也能随之减低,则仍待澄清。在取得这方面信息前,鉴于补充疗法的安全性和费用低廉,对伴有血栓形成的高同型半胱氨酸血症病人仍应推荐这一疗法。每日推荐量是叶酸 1 mg,吡哆辛 100 mg,钴胺 0.4 mg。

## 继发性超凝状态

继发性超凝状态(secondary hypercoagulable states)(图 180-1)大多是获得性病变,通过复杂的多因素病理生理机制,引起血栓形成。这些情况对有遗传因素(原发性超凝状态)者来说,很多也是诱导临床血栓形成性病变的获得性刺激。虽然各种病变时的血栓形成,主要都是血流异常引起的(流变学〈rheology〉原因),但也有很多是血液成分(凝血因子和血小板功能)或管壁等多因素重合机制引起的。

### 癌症

癌症病人的超凝状态涉及止血机制的多种异常,很多能引起慢性弥散性血管内凝血(DIC)的系统性病变(第 179 章;第 188 章)。癌症病人的血栓形成倾向也可能与机械因素和病理情况有关,前者如限制活动和大量瘤组织压迫血管,后者如转移(继发肝功能失常)、脓毒症、手术和某些抗肿瘤药的促凝效应。

癌症病人血栓形成性并发症发生率,部分决定于癌症类型。胰腺癌(第 201 章)、消化道腺癌(第 199 章,第 200 章)、肺癌(第 198 章)和卵巢癌(第 205 章)等癌时,超凝状态似最突出。对手术后病人来说,内在癌症的存在,也是发生血栓形成的独立危险因素。虽然血栓形成最常见于已确诊的癌症患者,但有时也可在癌症诊断前数月或数年出现(第 78 章,第 188 章)。无已知危险因素而以特发性静脉血栓栓塞症出现的病人中,隐含癌症的概率增高。

肿瘤病人最常见的血栓形成症候是深静脉血栓形成和肺栓塞,但也有以更非寻常和特殊形式的血栓形成出现。如以上、下肢游走性浅表性血栓性静脉炎(thrombophlebitis)为特征的 Trousseau 综合征,即与癌症关系密切。非细菌性血栓性心内膜炎(nonbacterial thrombotic endocarditis)是心瓣膜上有纤维蛋白-血小板性赘生物,可因系统性栓塞引起临床症候(第 188 章)。非细菌性血栓性心内膜炎病例中,尸检统计 75% 是在癌症基础上发生的。Trousseau 综合征和非细菌性血栓性心内膜炎都与腺癌(adenocarcinoma)关系密切。因此未发现癌症的病人如以这两种症候之一出现,应比深静脉血栓形成或肺栓塞出现的病人,更加注意追查潜在的癌症。血栓形成性微血管病(thrombotic microangiopathy)的特征是溶血并有红细胞破碎,血小板减少,微血管血栓及靶器官受累等,约见于 5% 转移癌病例,最常见原发部位是胃、肺和乳腺(第 204 章)等处。

癌症病人的急性静脉血栓栓塞症的治疗,开始与其他病人并无不同,但此后在活动性癌症存在期间,都应坚持预防性抗凝。很多癌症病人的抗凝可能不易,他们对华法林预防可能已有抗性。抗凝还可能引起肿瘤内出血。有些病例可能只有以泵发送的持续肝素输注疗法,才能有效抑制血栓形成性病变的发生。

### 骨髓增生性病变和阵发性夜间血红蛋白尿

血栓形成和看似矛盾的出血现象,是骨髓增生性病变(myeloproliferative disorders)(第 176 章,第 183 章)和与此相关的干细胞病阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)(第 169 章)发病和死亡的主要原因。未被控制的真性红细胞增多(polycythemia vera)(第 176 章)时,血黏度增高致有血栓形成倾向。骨髓增生性病变和阵发性睡眠性血红蛋白尿时的止血缺陷,可能与血小板增多、血小板功能失常和其他尚未充分明了的因素等有关。

除深静脉血栓形成和肺栓塞外,还能见到一些不同的血栓形成性症候。肝静脉血栓形成(Budd-Chiari 综合征)(第 156 章)和门静脉(及其他腹内静脉)血栓形成(第 194 章)即可见于骨髓增生性病变和阵发性睡眠性血红蛋白尿时,而且可能是它们的始发症候。骨髓增生性病变特别是真性红细胞增多和特发性血小板增多(essential thrombocythemia),都能引起红斑性肢痛症(erythromelalgia),这是微血管血栓形成引起的症候,表现为发热、发黑和红斑杂陈的剧痛,有时很像网状青斑(livedo reticularis),斑片性分布于肢体,足部最突出;指(趾)微血管缺血可发展为血管供血不足和坏疽(第 77 章,第 176 章;图 176-3)。脑血管

缺血能引起很多神经症候,特发性血小板增多时尤甚。

骨髓增生性病变和阵发性睡眠性血红蛋白尿时的静脉血栓栓塞症,初治应像没有这些血液病的患者一样对待。与真性红细胞增多有关的血栓形成,应通过放血(phlebotomies)和化疗,使血细胞比容(hematocrit)保持在正常范围。特发性血小板增多病人,应由化疗削减血小板数。这些病人复发性血栓形成的长期预防,亦可由抗血小板疗法(阿司匹林)取得,但因发生出血性并发症的风险增高,故须特别关注。

## 抗磷脂综合征

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome)的特征是静脉和动脉血栓形成,复发性自发性流产(也可能是血栓形成引起的),血小板减少,以及不同神经精神症候等。此症与异质性自体抗体群有关,这些抗体与阴离子性磷脂蛋白复合物结合,而其关键性蛋白辅因子可能就是 $\beta_2$-糖蛋白1。患者血浆中能检出不同的抗磷脂蛋白复合体(如抗心磷脂抗体),磷脂凝血试验阳性(狼疮抗凝物)。这些抗体的主要促血栓形成效应可能是针对管壁的。

深静脉血栓形成和肺栓塞是这些病人最常见的静脉血栓形成性病变。最常见的动脉血栓形成性病变则是脑血管病,表现为卒中,短暂缺血性发作,多发性硬化性痴呆(multi-infarct dementia),视网膜血管闭塞等。末梢和腹内血管闭塞则更罕见。约1/3病例有非细菌性心瓣膜赘生物(Libman-Sacks心内膜炎)。产科方面最突出的并发症是复发性自发性流产和胎儿生长迟缓,后者可能是胎盘血管血栓形成所致。个别病人以"灾难性"抗磷脂综合征出现,病情尤为凶险,如表现为一系列急性有时为致死性血管闭塞性病变,即"血栓形成性风暴"(thrombotic storm)。但血栓形成性并发症一般只限于原发性抗磷脂综合征病人以及抗体与胶原血管病(而不是药物或感染)有关的病人。

这些病人的血栓形成,处理上与其他病人大致相同。有狼疮抗凝物的病人,很难对肝素抗凝进行监护,因为他们的基线aPTT即延长,改用无需监护的低分子量肝素即可避开这个问题。华法林能有效防止复发性血栓形成,但一般皆须以中至高强度剂量长期治疗,使INR>2.6(目标水平是INR 3.0)。抗磷脂综合征妇女如何防止复发性胎儿流失,尚无确切疗法。妊娠期间服用泼尼松和阿司匹林,无益于胎儿成活,早产风险则可增加。

## 妊娠,口服避孕药和激素补偿疗法

与妊娠有关的超凝性病理生理(第253章),涉及DIC整个妊娠期间的发展。凝血系统活化,始发于子宫胎盘的局部循环,这里凝血酶生成增多即源出于胎盘。正常妊娠期间,也会发生血小板活化和更新加速,约8%健康妇女足月时血小板有轻度减少。与此同时,由于2型胎盘纤溶酶原活化抑制物(placental plasminogen activator inhibitor type 2)作用,纤溶系统(fibrinolytic system)在整个妊娠期间是不断被削弱的。这些凝血改变的最终效果是形成超凝状态,因此孕妇易致血栓形成,特别是在产褥期。这些系统改变还要加上妊娠时促血栓形成机制和流变学因素的影响,包括妊娠子宫引起的下肢静脉淤积,分娩时盆腔静脉损伤,剖腹产(cesarean section)所致创伤等。口服避孕剂(oral contraceptives)诱导促血栓形成状态,是因为它能使促凝作用增强,生理性抗凝作用减低。绝经后激素补偿疗法(postmenopausal hormone replacement)可使深静脉血栓栓塞症增加2~3.5倍,至少第1年是这样的。

深静脉血栓形成和肺栓塞,是妊娠期间、口服避孕剂和激素补偿疗法最常见的血栓形成性并发症。已有原发性超凝状态者,则是对所有以上情况的附加危险因素。但是如无明确的静脉血栓栓塞症家族史,就无需为妊娠或在激素替补及口服避孕剂前,筛查促血栓形成性突变。年龄增长,胎次增多,剖腹产,长期卧床或固定,肥胖,曾有血栓栓塞症等,也都是孕妇促血栓形成的附加危险因素。与妊娠有关的血栓形成性事件,大多发生在产褥期,特别是分娩后。

## 手术后状态,限制活动和外伤

手术后血栓形成(postoperative thrombosis)是局部因素综合作用的结果,包括下肢静脉血流减少和系统性凝血改变(第78章)。术后发生血栓形成的风险大小,主要决定于手术类型。可能还受伴随的危险因素影响,如潜含遗传性原发性超凝素质或癌变,高龄,手术时间延长等。术后深静脉血栓形成和肺栓塞是最常见的血栓形成性并发症,常无症状,但可以非介入性方法检出。普外手术后,深静脉血栓形成发生率约为20%~25%,这些病人中,约2%出现有临床意义的肺栓塞。髋部手术和膝重建手术后,如无预防

措施,发生深静脉血栓形成的风险是45% ~70%;髋关节手术病人中,发生有临床意义肺栓塞的约20%。泌尿科和妇科手术后发生血栓形成的风险,更接近于普外手术后。虽然血栓形成一般是在手术中或术后数日内开始的,但是直到病人出院时和出院后,发生这种并发症的风险仍然存在,特别是髋置换术后。

卧床不起和长时间航空旅行的人,发生静脉血栓栓塞症的风险增加。静脉血栓栓塞症也是重大外伤幸存者最常见的发病和死亡原因之一,外伤住院病人中,50%以上经下肢静脉造影发现有无症状深静脉血栓形成(第108章)。高龄,需要手术或输血,下肢骨折,脊髓损伤等,都可使静脉血栓形成的风险增加。

## A 级论证文献

❶Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. N Engl J Med, 1990, 322:1260 - 1264.
近端静脉血栓形成后肝素5日与10日疗法的比较。

❷Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. N Engl J Med, 2001, 345:165 - 169.
特发性深静脉血栓形成3个月和1年口服抗凝疗法的比较。

## 推荐阅读

Bauer KA. The thrombophilias: Well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. Ann Intern Med, 2001, 135:367 - 373.
易致血栓形成病人的临床处理途径,包括诊断和治疗等方面。

Durand P, Prost M, Loreau N et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. Lab Invest, 2001, 81:645 - 672.
有关高同型半胱氨酸血症时血栓形成病理生理的综述。

Matei D, Brenner B, Marder VJ. Acquired thrombophilic syndromes. Blood Rev, 2001, 15:31 - 48.
获得性超凝状态的当前认识,包括抗磷脂综合征,骨髓增生性病变和癌症等。

Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. N Engl J Med, 2003, 148:1435 - 1441.
作者等认为动脉硬化与静脉血栓形成关系密切,提示动脉硬化能激活血凝机制,或二者可能存在共同危险因素。

Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med, 2001, 344:1222 - 1231.
遗传性血栓形成倾向的发生机制、流行病学、临床特征、诊断和处理的综述。

(王贤才 译;王小磊,范懿 校)

第 181 章

# 吞噬细胞功能障碍

Laurence A. Boxer

中性粒细胞(neutrophils)和单核吞噬细胞(mononuclear phagocytes)都是宿主防御系统必不可少的成分。它们都在骨髓产生,都以保护和维持体内生物环境为其主要使命。单核吞噬细胞有多方面功能,包括吞噬和破坏入侵病原体,消灭来自血流和组织损伤处的碎屑,重塑正常组织,释出免疫调节物,对淋巴细胞出示抗原等。中性粒细胞的功能主要是破坏入侵微生物。认识吞噬细胞功能,必须从吞噬细胞的正常生理开始。

## 中性粒细胞

### 来源

像循环中其他细胞一样,中性粒细胞也来自骨髓多能干细胞(pluripotential stem cells)。在环境影响下,多能干细胞能产生血细胞的定向祖细胞(committed progenitors)。利用细胞表面抗原 CD34 的抗体,可以得到部分纯净的人类多能干细胞,由此抗体标记的细胞,即可用于人类干细胞系定向发育。骨髓细胞生成(myelopoiesis)是从骨髓中干细胞数约 $10^6$ 时开始的,这些细胞通过自我更新和分化,生成所有各型血细胞。各型细胞是由于它们的祖细胞能表达系特异性生长因子受体(lineage-specific growth factor receptors)而得以生成的。生长因子与各系祖细胞上的独特受体结合,并在生长因子作用下,增生、分化为各系祖细胞。未成熟造血祖细胞的增生、分化和成活,是由一组称为**造血生长因子**(hematopoietic growth factor)的糖蛋白控制的(第 159 章)。决定一个干细胞是只作单纯的自我更新还是分化的机制,也许是由细胞表面受体和细胞核所用信号通路的不同控制的,但是各种细胞因子的确切通路现仍未详。细胞增生和分化还受白介素(interleukins)和局部造血微环境的影响,后者是由细胞外基质蛋白及其他基质成分构成的。集落刺激因子(colony-stimulating factors)很少具有系特异性,一般对血细胞淋巴细胞生成的多个环节施加影响,并常与 4～5 种其他因子协同作用。随着细胞的成熟,它们对多数细胞因子的受体都会脱失。但是细胞一旦发育成熟,就会表达趋化因子(chemokines)受体,帮助细胞驰赴炎症部位。

### 中性粒细胞的成熟和动态

动态研究表明:粒细胞一般在以下 4 个细胞区间活动:(1)骨髓有丝分裂区间;(2)骨髓有丝分裂后和储存区间;(3)血管区间,就中性粒细胞而言,又可分为循环库和边缘库两部分;(4)组织区间。感染期间,组织巨噬细胞(tissue macrophages)能与入侵微生物作战,释出细胞因子如白介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子,激活基质细胞,并促使 T 淋巴细胞产生更多生长因子。以后骨髓中的早期祖细胞也被刺激增生和分化,从而使得有丝分裂后库中粒系祖细胞的成熟时间大为缩短。中性粒细胞数量增多后,即由骨髓储存区间释放入血。还是这些中性粒细胞,以后又在粒细胞或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(G-CSF/GM-CSF)作用下,提高杀菌功能。

支持祖细胞和前体细胞的骨髓微环境,由于基质细胞本身即能产生生长和分化因子,因而能使血液中细胞成分以正常稳态速率得到更新。像 G-CSF 和 GM-CSF 之类生长因子,不但能刺激细胞分裂,还能影响中性粒细胞很多胞质成分的合成,以及粒细胞分化所需转录因子的表达。转录因子如 PU-1, SP-1, C/FBP$_\alpha$, Oct-1 等,都能影响粒细胞分化。如成粒细胞素(成髓细胞蛋白酶)基因(myeloblastin gene)的启动子,对 PU-1 有一结合部位,粒系祖细胞被 G-CSF 激活后,即被结合。正常情况下,生成和破坏速率是精密平衡的。粒细胞在血管内存活的时间是 6～12 小

时，要使循环中粒细胞数保持在 $5\times10^3/\mu L$ 的水平，每天所需产量是 $2\times10^4/\mu L$。

## 结构

中性粒细胞是已完成分化也不再进行分裂的细胞，拥有清除微生物的良好装备。细胞内密集的颗粒，其内容物可以杀死和降解作为靶物的微生物。这些颗粒主要可分为三型。嗜苯胺蓝粒（azurophil granules）中含有蛋白酶和其他水解酶，防卫素（defensins），其他杀菌肽，髓过氧化物酶（myeloperoxidase）等，后者是一种 $Cl^-$ －氧化酶。特异性颗粒中还含有脱辅基乳铁蛋白（apolactoferrin）。胶原酶以及一种可使补体组分 C5 释出 C5a 的尚未鉴定的酶。颗粒膜有接纳趋化物（chemoattractants）、胞外基质蛋白和细胞色素 $b_{558}$ 的受体。明胶酶颗粒中含有明胶酶（gelatinase），膜有细胞黏着必需的 CD11/CD18 受体。除颗粒外，还有小泡，泡膜有 CD11/CD18 受体，细胞色素 $b_{558}$ 及补体组分 C3b 的受体 CR1。核是残留结构，它的 DNA 已不能复制。质膜有一些中性粒细胞的杀菌装置，能感受微生物所在位置的传感器，如趋化因子和黏着分子等。中性粒细胞的骨架是由微丝和微管构成的复杂系统，它使这种具有高度活动性能的细胞能从事有序运动。

## 功能

由抗原与活化 T 细胞释出的化学因子相互作用产生的趋化因子，吸引中性粒细胞从血液到达感染部位。血浆除产生趋化物外，还提供抗体和补体，覆盖微生物，此过程称为**调理化**或调理作用（opsonization）。中性粒细胞吞噬已被调理化的微生物，是通

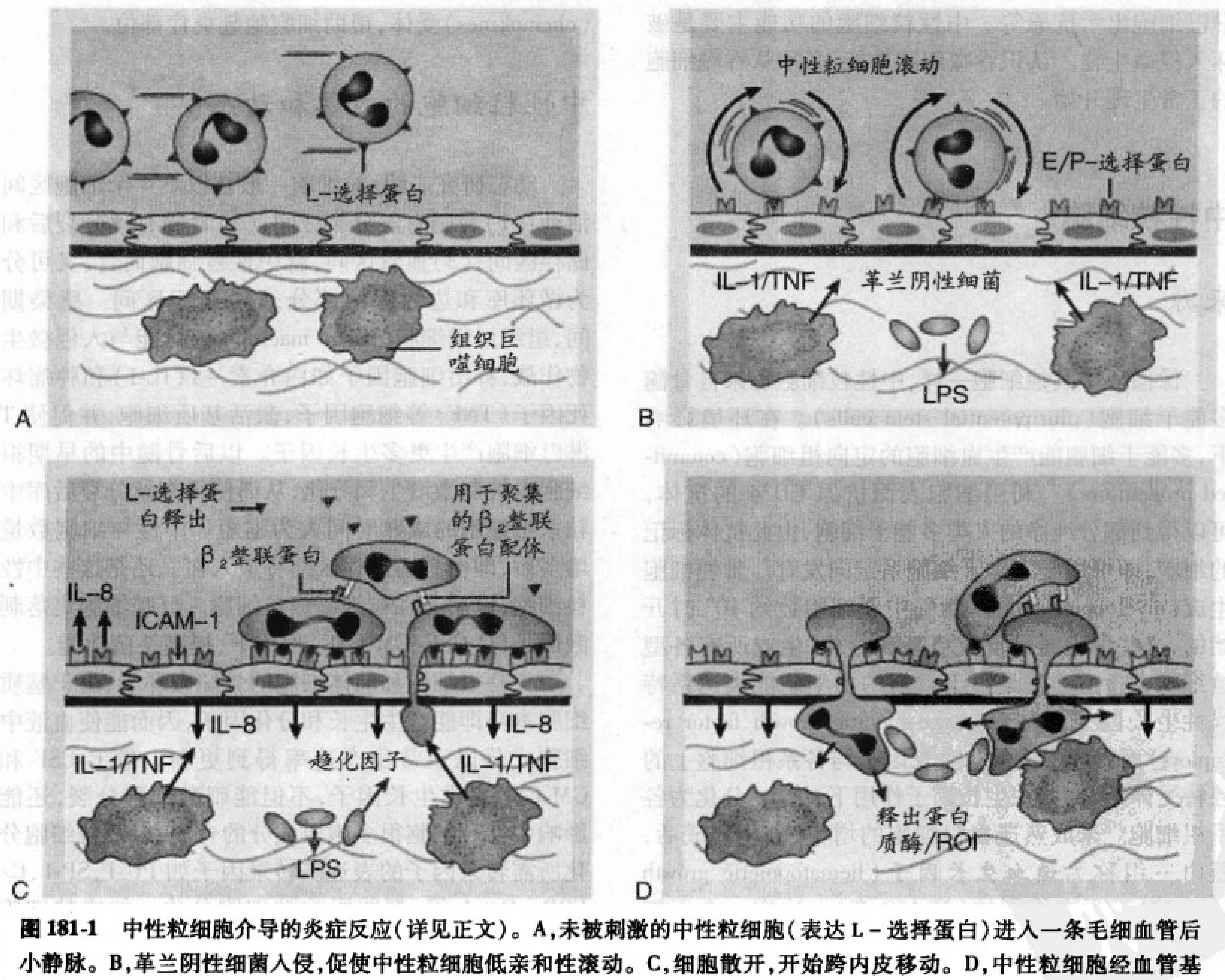



**图 181-1** 中性粒细胞介导的炎症反应（详见正文）。A，未被刺激的中性粒细胞（表达 L－选择蛋白）进入一条毛细血管后小静脉。B，革兰阴性细菌入侵，促使中性粒细胞低亲和性滚动。C，细胞散开，开始跨内皮移动。D，中性粒细胞经血管基膜进入，释放蛋白酶及活性氧化中间物（ROI）。ICAM＝细胞内黏附分子；IL-1＝白介素－1；LPS＝脂多糖；TNF＝肿瘤坏死因子。（由 Smolen JE, Boxer LA. Functions of neutrophils. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al〈eds〉: Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, p 763.）

过伪足活动包围微生物,再经伪足融合封闭到称为**吞噬体**(phagosome)的小泡内。中性粒细胞胞质颗粒与吞噬体融合,颗粒内容物经膜排出,此过程称为**脱粒**(degranulation)。中性粒细胞通过酶作用使分子氧还原,产生"活化"代谢物如超氧化物($O_2^-$)和过氧化氢($H_2O_2$),即与颗粒排入吞噬体的物质一起,破坏摄入的微生物。有时颗粒内容物与氧代谢物逸入细胞外液,即可伤害周围组织引起组织发炎。

### 黏附

由于中性粒细胞是通过爬行(crawling)而移动的,必须与表面黏附才能经组织到达炎症部位。活化中性粒细胞进入炎症灶区附近的毛细血管后小静脉,通过特异类型黏着分子如L-选择蛋白(L-selectin),E-选择蛋白(ELAM-1)和P-选择蛋白(GMP-140)等,与炎症内皮发生低亲和性黏附互动(图181-1)。内皮细胞接触炎症性细胞因子(TNF和IL-1)后,即可诱导表达选择蛋白。中性粒细胞膜糖脂和糖蛋白上表达的特异性寡糖分子,对E-选择蛋白和P-选择蛋白(分别为涎酸-Lewis X和Lewis X)起反受体(counter-receptors)作用。它们与中性粒细胞膜L-选择蛋白一起,即能识别内皮细胞表达的寡糖分子,选择蛋白在称为中性粒细胞"滚动"(rolling)的流动情况下,推动中性粒细胞与内皮细胞的低亲和性结合。中性粒细胞滚动后,再由另一类黏着分子(如1型和2型细胞内黏附分子〈ICAM-1及-2〉),诱导高亲和性互动,它们的互动亲和性是由局部TNF和IL-1浓度增高、作用时间延长而提高的。ICAM-1和ICAM-2是对中性粒细胞$\beta_2$-整联蛋白($\beta_2$-integrin)反受体CD11/CD18起识别受体的作用。后者对ICAM-1和ICAM-2的相对亲和性,可因接触中性粒细胞活化刺激(如炎症内皮表达的血小板活化因子)和可溶性趋化刺激(甲酰基细菌肽,C5a,IL-8,白三烯$B_4$等)而增高。中性粒细胞活化期间,质膜上L-选择蛋白与$\beta_2$-整联蛋白表达的相互作用,促使L-选择蛋白释出,表面CD11/CD18受体的数量和亲和性旋亦剧增。一旦中性粒细胞以其$\beta_2$-整联蛋白受体与内皮黏附,就会在趋化因子局部梯度作用下,发生跨内皮移动。

### 趋化性

中性粒细胞与微生物接触,即进入吞噬期。中性粒细胞发现入侵微生物表面的调理素并与之附着,就开始这项活动。调理素本身是由IgG亚类抗体和补体组分C3b及C3bi(C3b经C3b灭活物分裂成的重要稳定调理素)构成的。结合实际上是在调理素抗体与Fc受体FcRⅡ及FcRⅢ间发生的,再加中性粒细胞表膜上的C3b和C3bi受体。当调理靶与中性粒细胞表面附着时,吞噬就开始了。中性粒细胞膜和附着的补体颗粒区被卷入细胞。待完全内化后,卷入物即在其颈部封闭,形成的吞噬细胞内泡,泡壁就是中性粒细胞质膜,吞噬的靶物即在此处死。

### 杀菌作用

从中性粒细胞来说,杀菌涉及两个不同步骤,即脱粒(degranulation)和呼吸爆发(respiratory burst)活化。脱粒是钙依托性过程,它使颗粒膜与质膜融合,释出颗粒内容物进入吞噬小泡或外部环境。嗜苯胺蓝颗粒的脱粒几乎都是进入吞噬泡,以其杀菌蛋白破坏摄入的微生物;髓过氧化物酶与$H_2O_2$和一卤化物反应,产生次氯酸(HOCl)。特异性颗粒经脱粒进入吞噬泡和外环境,破坏摄入微生物。

呼吸爆发是指一种代谢活动,即通过氧的部分还原,产生有强烈杀菌作用的氧化物。爆发是由促使特异颗粒脱粒的同样刺激激活的,即与可噬颗粒一期接触而暴露于趋化因子。这些刺激促使47-kD和67-kD胞质溶胶蛋白沿低分子量G蛋白(Rac-2)移位到含细胞色素$b_{558}$的膜。此步通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH),使氧还原为$O_2^{\cdot}$。后者大多自行反应生成$H_2O_2$,与此同时,NADPH也通过己糖磷酸支路(hexose monophosphate shunt)再生。有一部分$H_2O_2$把$Cl^-$氧化为有高度杀菌效能的HOCl,此反应是由髓过氧化物酶促成的。另一部分$H_2O_2$则在铁催化下,与$O_2^{\cdot}$反应,生成活性羟基(·OH)。它们和其他相关氧化剂,即通过对胞内组分的氧化作用,攻击和杀死摄入的微生物。

## 单核吞噬细胞

### 来源和结构

最早能被识别的单核前体细胞是成单核细胞(monoblast),其次是幼单核细胞(promonocyte),这是较大的细胞,胞质有颗粒,核有切迹,内含自由分裂的染色质。最后出现发育完全的单核细胞(monocyte)。

成熟的单核细胞比中性粒细胞大,马蹄形核中含有分散的染色质,胞质颗粒中含有水解酶和细胞活动必需的其他蛋白(图 161-12)。从成单核细胞到循环中单核细胞,约需经历 5 日。

与中性粒细胞不同,单核细胞分裂能力有限,但进一步分化的能力很强。在血流中循环后,即进入组织,在此分化为成熟的巨噬细胞,生存数周至数月。拓扑因子(topologic factor)似能影响单核细胞的最终分化,并使各型细胞具有特定代谢和结构。如在肝内即为 Kupffer 细胞,它是一种蛛形细胞,骑跨在把邻近肝细胞板分开的血窦上。在肺内则分化为肺泡的卵圆形大巨噬细胞。

巨噬细胞是微生物和异物激起的炎症反应的重要成分。在炎症部位出现的巨噬细胞,有些是从周邻组织征调来的,有些则是从血流迁徙来的单核细胞衍化的。一旦到达发炎部位,巨噬细胞即能接受调理化颗粒的刺激。单核细胞和巨噬细胞除有中性粒细胞的那些受体外,还表达其他受体。适当颗粒与其受体在巨噬细胞表面接触,即能暂时产生一些化合物,包括各种活性氧(reactive oxygen species),一氧化氮,花生四烯酸代谢物(arachidonate metabolites)等。除了可被吞噬的颗粒外,还有很多可溶性物质,也能促使巨噬细胞释出一些介质,或影响它们自己的信号转导。有些活化物如干扰素 -γ(IFN-γ),还能赋予杀死肿瘤细胞、灭活特定病原体的能力。

## 功能

巨噬细胞的功能虽很特异化,但至少有 3 大功能是它们共同具备的,即出示抗原,吞噬作用,免疫调节。

### 出示抗原

IFN-γ 激活单核吞噬细胞,是这些细胞和淋巴细胞在炎症部位发生的强化性互动的一系列活动之一(图 181-2)。T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞都参与这些互动。

### 吞噬作用

单核吞噬细胞吞噬物质的目的有二:清除废物和碎屑,杀死入侵的病原体。作为一般"清洁工",单核吞噬细胞处理老衰细胞,如脾的吞噬细胞处理衰老的红细胞,巨噬细胞破坏那些未按编程死亡(凋亡,apoptosis)的细胞。同样,吞噬细胞还清除血流中异物,清理感染或组织损伤处碎屑。

主要驻留在肝、脾内的巨噬细胞密集网络,清理血流中某些物质。从大肠进入血流的细菌产物如脂多糖(lipopolysaccharide),主要是由肝内 Kupffer 细胞在胃肠静脉引流过程中清除的。同样,调集到损伤部位的巨噬细胞,也处理感染和损伤处的死亡细胞及组织碎片。活化巨噬细胞还分泌中性蛋白酶,分解损伤的结缔组织和纤维蛋白网,为损伤组织的重建清理场地。

单核吞噬细胞还清除循环中变性蛋白、蛋白碎片和活化凝血因子。有些蛋白是通过胞饮作用(pinocytosis)清除的,即细胞膜出芽样伸出,把碎屑卷入细胞,以胞饮泡进入胞质。有些蛋白是以受体介导的胞吞作用(endocytosis)清除的。如动脉硬化性损害中的来自脂蛋白的脂类,就是通过受体介导的胞吞作用被巨噬细胞摄入的。有时单核细胞也吞噬已氧化的脂蛋白,并因此而转化为泡沫细胞(foam cells),动脉硬化性斑块的生成即与此有关。

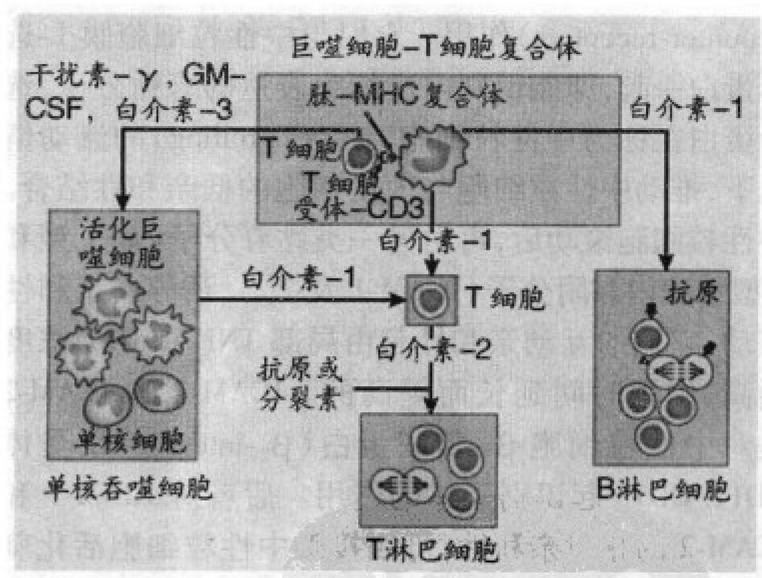



**图 181-2** 巨噬细胞与淋巴细胞相互作用。巨噬细胞努力作好"辅助细胞"的工作,向 T 细胞呈递肽,T 细胞配备的特异受体,能识别该肽和巨噬细胞表面Ⅱ类主要组织相容性复合体(MHC)分子间各种复合物。接受抗原呈递后,T 细胞即被活化,开始分泌淋巴因子,包括干扰素 -γ,粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),白介素 -3 等,促使巨噬细胞集结,并在巨噬 -T 细胞开始互动处被激活。这样激活的巨噬细胞,分泌强烈介质白介素 -1,诱导 B、T 细胞增生即其作用之一。白介素 -1 直接刺激 B 细胞,使之增生分化为分泌抗体的浆细胞。但 T 细胞是在称为白介素 -2(T 细胞生长因子)的介质影响下增生的,本身也是 T 细胞产物。白介素 -1 还诱导 T 细胞分泌白介素 -2,因此也有间接促使 T 细胞增生的作用。

## 杀菌

单核吞噬细胞能杀死入侵微生物。像中性粒细胞一样,单核细胞也能凭借多种黏着分子(包括选择蛋白和$\beta_2$-整联蛋白)与内皮细胞黏附。但是它与中性粒细胞有一重要不同,即单核细胞能表达相当水平的$\beta_1$(VLA)整联蛋白受体,包括与活化内皮细胞上VCAM-1结合的VLA-4。最先到达急性炎症部位的白细胞主要是中性粒细胞,一般数小时内即达高峰。以后则以来自血中单核细胞的单核吞噬细胞居多。驰赴和动态上的不同,可以由发炎组织中产生的特定细胞因子和趋化物来解释,这些产物改变白细胞整联蛋白受体的亲和性,或诱导白细胞和内皮细胞黏附分子的上调(upregulation)和下调(downregulation)。中性粒细胞一般是在趋化梯度指引下,发现靶物的,固定在组织中的巨噬细胞则由血流带来靶物。与中性粒细胞不同,单核细胞和巨噬细胞还表达CD4抗原,这与人类免疫缺陷病毒(HIV)的摄取和感染有关。

## 免疫调节

活化单核细胞还释出IL-1,IL-6,TNF和TNF-α或TNF-β细胞因子,涉及血细胞淋巴细胞生成调节和内皮细胞与单核细胞本身的活化。免疫调节的另一重要方面,是通过趋化因子实现的。趋化因子被认为可能是促使骨髓产生和释出白细胞的刺激。不仅如此,$CD8^+$ T细胞产生的趋化因子MIP-1α,MIP-1β和RANTES①还是亲单核细胞或巨噬细胞-1株感染人类免疫缺陷病毒的强烈抑制物。

## 吞噬细胞功能评估

考虑到免疫系统的复杂性,复发性感染病人的鉴别诊断工作是极为繁重的。疾病在临床表现上的相似性,包括中性粒细胞、抗体和补体等方面,也使诊断问题更为复杂。复发性感染病人大多都未发现吞噬细胞缺陷及免疫缺陷。由于检查到具体免疫缺陷的概率很低,因此要确定哪些病人须作复杂检查是很让医生为难的。一般说来,对1年内至少有过以下1项临床情况的病人,应该进行检查,这些情况是:(1)两次以上系统性细菌感染(如脓毒症,脑膜炎,骨髓炎等);(2)3次严重呼吸道感染(如肺炎,鼻窦炎)或3次细菌感染(如蜂窝织炎,引流性中耳炎,淋巴结炎);(3)非寻常部位出现的感染(如肝或脑感染);(4)非寻常病原体所致感染(如曲霉,播散性念珠菌病,黏质沙雷菌〈灵杆菌〉〈*Serratia marcescens*〉,诺卡菌〈*Norcardia* spp〉,葱头伯克菌〈*Burkholderia cepacia*〉);(5)非寻常重度的感染;(6)复发性播散性分枝杆菌感染。

中性粒细胞在保护皮肤、黏膜以及呼吸道和消化道内壁上,作用特别重要,因此成为防止微生物入侵的起始防线。中性粒细胞必须在微生物入侵后2~4小时的关键时间内,驰赴现场,才能使感染受到局限。中性粒细胞有黏着或活动缺陷的病人,常因普通病原体和金黄色葡萄球菌的入侵而发生皮肤感染,或由白色念珠菌引起黏膜损害。黏着和趋化性严重缺陷,常表现为炎症部位中性粒细胞贫乏。吞噬细胞杀菌功能障碍特别是在慢性肉芽肿性病变(CGD)时见到的,也常伴有皮肤脓肿和肺感染。

一旦决定要对吞噬细胞功能进行评估,就应通过全面病史、体检和实验室检查(图181-3)作出诊断,制定适当的治疗计划。遗传性病变虽很罕见,但对它们分子机制的了解,也使我们对正常中性粒细胞功能的认识大为提高。

## 吞噬细胞功能的获得性病变

接触某些药物后,中性粒细胞可能出现黏附性和趋化性减低,最常见的药物是皮质类固醇(第31章)和肾上腺素。临床上这些药物诱导的黏附性的减低表现为血中中性粒细胞总数的剧增,这是贴边细胞迅速释放入血所致。皮质类固醇影响黏附性机制现仍未详,但肾上腺素是因促使内皮细胞释出环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate)而间接影响的,因为环磷酸腺苷能使中性粒细胞对内皮细胞的黏附功能

①RANTES = regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted,字面含义为"由活化调节、正常T细胞表达并可能分泌"的趋化因子,按即MCP-2。

——译者

减低。与此相反，有些临床情况下，可因产生生物学活性补体片段（如 C5a）、细胞因子（如 TNF 和 IL-1）、趋化因子（如 IL-8）而使中性粒细胞黏附性大为增加。革兰阴性细菌脓毒症、严重温度性损伤、胰腺炎、外伤等病变以及血液透析和心肺转流（体外循环）（cardiopulmonary bypass）期间，中性粒细胞与人造膜表面接触，可使中性粒细胞激活，极端情况下，即可引起成人呼吸窘迫综合征（adult respiratory distress syn-

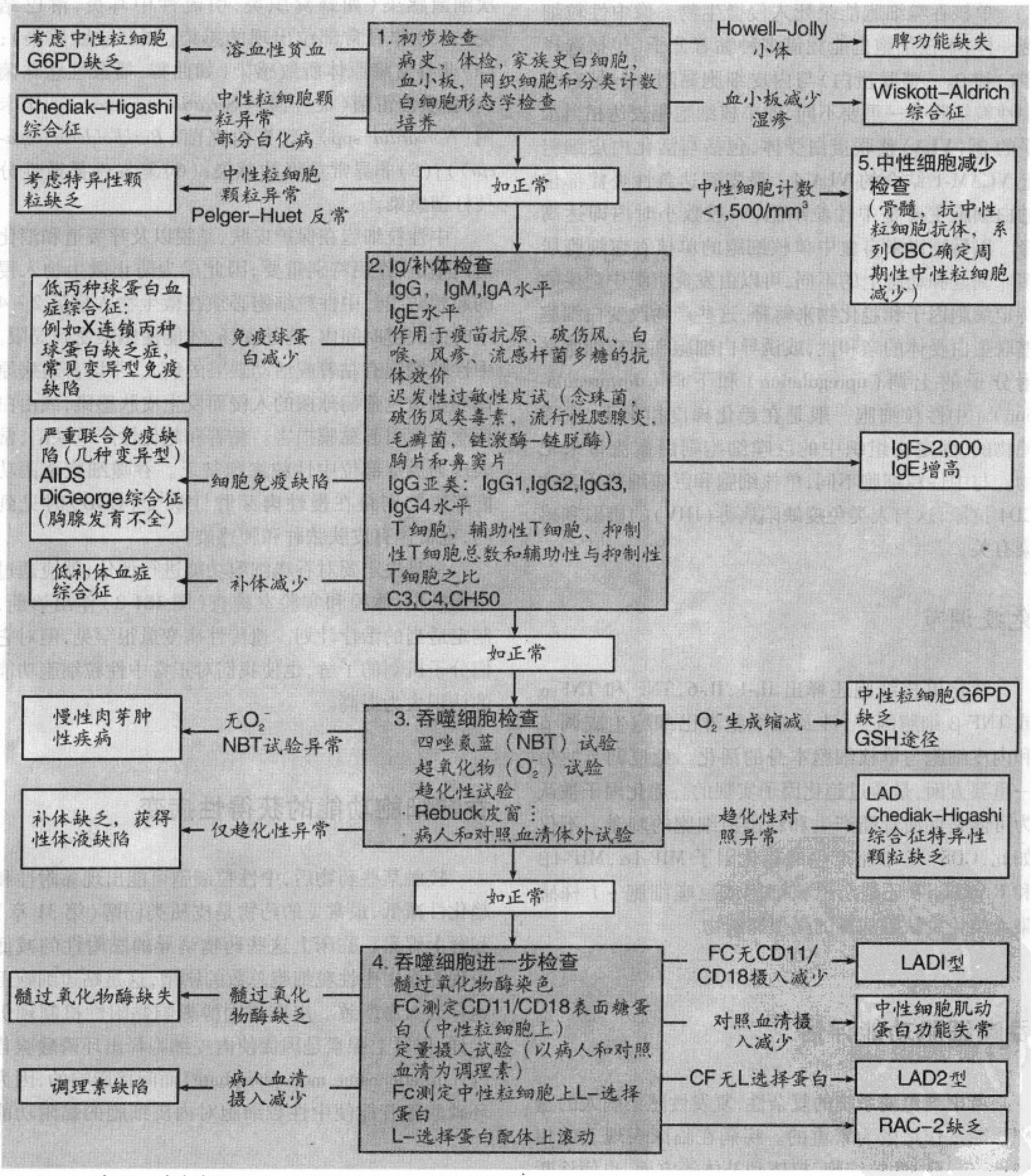



**图 181-3** 复发性感染病人的检查途径。CBC = 全血细胞计数；FC = 流式细胞计量术；Ig = 免疫球蛋白；G6PD = 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶；GSH = （还原型）谷胱甘肽；LAD = 白细胞黏附缺乏；RAC = GTP 酶 Rho 族成员。（仿 Curnutte JT, Boxer LA. Clinical significant phagocyte cell defects. In Remington JS, Swartz MN 〈eds〉: Current Clinical Topics in Infectious Diseases. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1985, p 144.）

drome)。这些情况时 C5a 和细胞因子的产生可使中性粒细胞黏附性增强,也许是由于 $β_2$ - 整联蛋白表达增加。中性粒细胞在这些情况下也会由于相互聚集的加强而陷身肺的毛细血管床中。据信聚集的中性粒细胞将产生毒性氧自由基,释出蛋白酶,从而伤害胶原和弹性蛋白等结构蛋白。

类风湿性关节炎(第 278 章)、系统性红斑狼疮(第 280 章)等病变以及骨髓移植(第 166 章)后,都有免疫复合体发现。免疫复合体能与中性粒细胞上 Fc 受体结合,影响其活动。另一方面,中性粒细胞活动减低,也可能与复发性化脓性感染有关。

## 遗传性吞噬细胞功能失常

### 免疫球蛋白 E 过多综合征

免疫球蛋白 E 过多综合征(hyperimmunoglobulin E syndrome)(表 181-1)的特征是血清 IgE 水平明显增高引起慢性皮炎和复发性窦肺感染(sinopulmonary infection)(第 268 章),伴有中性粒细胞活动减低。这些病人的皮肤感染,特征是周围不发红,以后形成"寒性脓肿"(cold abscesses)。患者的中性粒细胞和单核细胞表现出不同程度(有时可甚严重)趋化缺陷,该缺陷对中性粒细胞看来是外源性的。免疫球蛋白 E 过多综合征的临床症候,可早至生后 1 ~6 月时开始,特征是慢性湿疹样皮疹,常为丘疹性损害,瘙痒,常累及面部和四肢伸侧。病原菌最常见的是金黄色葡萄球菌。血清 IgE 水平 >250 IU/mL,但与特应性(atopic)病人不同,后者的血清 IgE 水平增高虽亦类此,但免疫球蛋白 E 过多综合征病人血清中还有针对金黄色葡萄球菌的 IgE 抗体。患者还能发生脓毒性关节炎,蜂窝织炎,骨髓炎,伴有肺膨出(pneumatocele)的复发性肺炎。其他相关症候如面容粗陋,表现如鼻梁低宽,鼻突显,牙异常,颊、颌不规整但仍对称。此综合征的分子基础现仍不详。但有越来越多的证据表明是 IL-12—IFN-γ 通路缺陷,导致 $Th_2$T 细胞优先活化和 IgE 合成增多,治疗为支持疗法。

### 家族性地中海热

家族性地中海热(familial Mediterranean fever)是常染色体隐性的复发性炎症性病变,流行于近东阿拉伯人、土耳其人、亚美尼亚人和西班牙裔犹太人。以常染色体隐性方式遗传。病情特征是急性自限性发热,常伴有胸膜炎、腹膜炎、关节炎、心包炎、睾丸鞘膜(tunica vaginalis)发炎和皮肤红斑性损害。初次发作可能始于婴儿期,但更多是在儿童和青春期始发的。多数病例初发都在 20 岁前。

#### 流行病学

引起家族性地中海热的基因 *MEFV*,位于 16 号染色体,为一种由 781 个氨基酸构成名为"热蛋白"(pyrin)的蛋白编码。同源性检索(homology searches)提示它本身可能是一种转录因子,似能调节靶基因的表达,其中至少有几种可能是与炎症抑制有关的。该基因在中性粒细胞和单核细胞表达。多数患者都是外显子 2 和 10 的错义突变,但也可能有其他突变发现。

#### 病理

家族性地中海热的病理改变是非特异性急性炎症。急性发作时,以中性粒细胞浸润为主,腹膜、胸膜和关节腔都可能有渗出。约 25% 患者发生肾淀粉样变性(renal amyloidosis)(第 290 章),淀粉样物是由一种名为淀粉样蛋白 A 的正常血清蛋白衍生的(AA 型淀粉样变)。淀粉样变性一般经历多年,发展为肾衰竭,几乎所有家族性地中海热病人都死于这种并发症。

#### 临床表现

发作频度和持续时间,即使同一病人也可有很大不同。急性发作常持续 24 ~48 小时,每月复发 1 ~2 次。有些病人发作频仍,可至每周数次,也有发作稀少,每年不过一次;每次发作时,症状可能持续长达 1 周。有些病人自行缓解历时数年,以后又频繁复发。家族性地中海热引起的腹膜炎,可能很像急腹症(第 146 章),故发生腹部急性症状时,临床处理可能举棋不定。

75% 病人发作时有胸膜炎性疼痛。有时胸膜炎症状发生在腹痛之前,也有少数病人只有胸膜炎发作而无腹部症状。发热时常有轻度关节痛,出现单(寡)关节炎。一般累及大关节,特别是膝,渗出亦常见。

**表 181-1**

**吞噬细胞功能障碍**

| 病变 | 病因 | 功能障碍 | 临床影响 |
|---|---|---|---|
| **脱粒失常** | | | |
| Chédiak-Higashi 综合征 | 常染色体隐性；溶酶体颗粒融合障碍。基因改变在 $1q^{42-45}$。编码蛋白结构特征与液泡分拣蛋白同源 | 中性粒细胞趋化、脱粒和杀菌作用减低；血小板储库缺陷；NK 功能障碍，不能使黑素粒分散 | 中性粒细胞减少；复发性化脓性感染；急进期常有肝脾肿大；皮肤和眼底色素稀释 |
| 特异性颗粒缺乏 | 常染色体隐性；反式作用因子对各粒系颗粒基因调节失常 | 趋化和杀菌作用减低；中性粒细胞二核，防卫素、明胶酶、胶原酶、维生素 $B_{12}$ 结合性蛋白及乳铁蛋白等含量减低 | 复发性深部脓肿 |
| **黏附失常** | | | |
| 白细胞黏附缺陷 1 型 | 常染色体隐性；白细胞膜上 CD11/CD18 表面黏附糖蛋白（$\beta_2$-整联蛋白）缺失，大多是由于未表达 CD18 mRNA | C3bi 与中性粒细胞结合减少，ICAM-1与 ICAM-2 黏着障碍 | 中性粒细胞减少；复发性细菌感染，无脓液形成 |
| 白细胞黏附缺陷 2 型 | 常染色体隐性；中性粒细胞涎酸基 Lewis X 缺失 | 与表达 ELAM 的活化内皮黏附减低 | 中性粒细胞增多；复发性细菌感染，无脓 |
| 中性粒细胞肌动蛋白功能失常 | 中性粒细胞胞质肌动蛋白多聚化改变；可能由于有 F-肌动蛋白形成抑制物存在 | 中性粒细胞黏附、趋化和杀菌作用减低 | 中性粒细胞增多；复发性细菌感染，无脓 |
| **细胞活动障碍** | | | |
| ***活动性增强*** | | | |
| 家族性地中海热（FMF） | 常染色体隐性 FMF 基因在 16 号染色体，其编码蛋白（pyrin）可能影响中性粒细胞活化 | 炎症部位中性粒细胞聚集过多 | 反复发热，腹膜炎，胸膜炎，关节炎，淀粉样变性 |
| ***活动性减低*** | | | |
| 趋化信号产生缺陷 | IgG 缺乏；C3 和备解素缺乏可能为遗传或获得性改变；甘露糖结合蛋白缺乏主要见于新生儿 | 血清趋化性和调理活力减低 | 复发性化脓性感染 |
| 中性粒细胞内部缺陷，如白细胞黏附缺陷，Chédiak-Higashi 综合征，特异性颗粒缺乏，中性粒细胞肌动蛋白功能失常，新生期中性粒细胞 | 新生期中性粒细胞表达 $\beta_2$-整联蛋白的功能减低，该蛋白功能亦有质量障碍 | 趋化性减低 | 易致化脓性感染 |
| 中性粒细胞活动直接抑制，如药物 | 乙醇，糖皮质激素，环磷酸腺苷 | 活动和摄入障碍。黏附障碍 | 可能屡发感染；肾上腺素所致中性粒细胞增多是内皮释出环磷酸腺苷所致 |
| 免疫复合体 | 类风湿性关节炎，系统性红斑狼疮及其他炎症状态时与中性粒细胞 Fc 受体结合 | 趋化障碍 | 复发性化脓性感染 |
| 免疫球蛋白 E 过多综合征 | 常染色体显性；单核细胞的一种可溶性抑制物表达不一，影响中性粒细胞趋化；抗葡萄球菌 IgE 增高 | 趋化障碍；金黄色葡萄球菌 IgG 调理障碍 | 复发性皮肤和窦肺感染 |
| **杀菌作用缺陷** | | | |
| 慢性肉芽肿病（CGD） | X 连锁及常染色体隐性；吞噬细胞膜 $p22^{phox}$ 不能表达功能性 $gp91^{phox}$（常染色体隐性）；其他常染色体隐性 CGD 是由于未能表达蛋白 $p47^{phox}$ 或 $p67^{phox}$ | 未能激活中性粒细胞呼吸爆发，致使不能杀死过氧化氢酶阳性微生物 | 过氧化氢酶阳性微生物的复发性化脓性感染 |

**表 181-1(续表)**

| 病变 | 病因 | 功能障碍 | 临床影响 |
| --- | --- | --- | --- |
| G-6-PD 缺乏 | G-6-PD 活力在正常 5% 以下 | 不能激活 NADPH 依赖性氧化酶 | 过氧化氢酶阳性微生物感染 |
| 髓过氧化物酶缺乏 | 常染色体隐性;不能处理因错义突变产生的饰变前体蛋白 | 髓过氧化物酶不能强化 $H_2O_2$ 依赖性抗菌作用 | 无 |
| Rac-2 缺乏 | 常染色体隐性;Rac-2 介导功能突变型蛋白的优势负抑制物 | 受体介导的 $O_2^-$ 生成缺失,在内皮上滚动的中性粒细胞趋化障碍 | 中性细胞增多;复发性细菌感染 |
| 谷胱甘肽还原酶和谷胱甘肽合成酶缺乏 | 不能对 $H_2O_2$ 解毒 | $H_2O_2$ 生成过多 | 复发性化脓性感染问题不大 |
| **巨噬细胞功能障碍** | | | |
| 干扰素 γ—IL-12 轴缺陷 | 干扰素 γ-受体配基结合链,干扰素 γ-受体信号链,IL-12-受体 β1 链,IL-12 p40 缺乏;干扰素 γ-受体改变常染色体显性或隐性;IL-γ-12 受体及 IL-12 皆为常染色体隐性 | 杀微生物作用减低。致死性 BCG 感染是由于树突细胞或巨噬细胞不能产生 IL-12,或因巨噬细胞无正常干扰素 γ 受体功能而使其杀菌作用减低 | 非典型分枝杆菌、沙门菌及李斯特菌感染 |
| **脾功能障碍** | | | |
| 脾缺失或脾功能失常 | 先天性脾缺失,脾切除,脾血管闭塞 | 脾巨细胞功能缺失或减低 | 易致荚膜菌感染 |

仿 Boxer LA. Quantitative abnormalities of granulocytes. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al〈eds〉: Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, p 836.)

BCG = bacille Calmette-Guérin(卡介苗);CGD = 慢性内芽肿病;G-6-PD = 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶;ICAM = 细胞内黏着分子;IL = 白介素;NADPH = 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸;NK = 自然杀伤细胞;phox = 吞噬细胞氧化酶。

约 1/3 病例有过暂时性丹毒样皮肤损害,一般见于小腿下部、踝或足背。这些疼痛性红肿区一般可在 24~48 小时内消失。

家族性地中海热的实验室检查所见为非特异性。急性发作期间,白细胞增多可甚突出(约 30 000/$mm^3$),血沉加速。非发作期白细胞计数正常。

## 诊断

诊断家族性地中海热主要根据临床表现和病史。有相关种族背景的人,如有典型复发性自限性发作,诊断应不困难,这样的人迟迟未能作出诊断,一般都是未想到此病所致。

## 治疗

预防性服用秋水仙碱(colchicine)0.6 mg 每日 2~3 次,可使 75%~90% 病人的家族性地中海热得以防止或急性发作大为减少,还能防止淀粉样变性的发生。有些病人在发作初起时,间歇服用秋水仙碱(0.6 mg每小时 1 次共 4 小时,以后 2 小时 1 次共 4 小时,再改为 12 小时 1 次共 2 日),而使发作提早结束。

## 预后

应用秋水仙碱,多数病人可以保持几乎毫无症状的状态,享有正常天年。但淀粉样变性则可以肾病变综合征(nephrotic syndrome)或尿毒症(uremia)出现,如不做肾移植,很可能死于肾衰竭。

# 黏附异常

白细胞黏附缺陷(leukocyte adhesion deficiency, LAD)是罕见的常染色体隐性白细胞功能障碍。每 100 万人中,约有 1 例 LAD-1,表现为复发性细菌和真菌感染,患者血中中性粒细胞增多虽很突出,炎症反应则受抑制。

## 流行病学

LAD-1 患者染色体 21q22.3 为 CD18(95-kD $\beta_2$ -

整联蛋白亚单位)编码的基因突变,由于缺乏 β 链而不能形成活性 αβ－二聚体。患者的中性粒细胞不能驰赴特定炎症部位,就是由于这些蛋白的表面表达缺失或减少。

### 临床表现

LAD-1 的典型表现是复发性软组织感染,创口愈合迟延,血中中性粒细胞虽已大为增多,但脓液形成大为减少。临床表现从新生儿期开始,一般表现为脐带脱落迟延,患儿常在学步前后夭亡。但病情中度者,亦可活至成年。最快捷的诊断方法是以 CD11/CD18 单克隆抗体通过流式细胞计量法(flow cytometry)测定已被和未被刺激的中性粒细胞表面 CD11/CD18。

与 LAD-1 不同,已发现 3 例这样的病人:中性粒细胞增多,复发性细菌感染,不能生成脓液。2 例为孟买血表型,短肢侏儒症(short-limbed dwarfism),精神发育滞后。他们的中性粒细胞不能与表达 E－选择蛋白并经细胞因子激活的内皮细胞黏着。这就是现在了解的 LAD-2。

### 治疗

LAD-1 的治疗以支持疗法为主。有复发性感染史的病人,可预防性服用 TMP-SMZ。HLA 适配同胞或父母供体的骨髓移植,可使中性粒细胞功能恢复,故为严重表型 LAD-1 病人的首选疗法。

## 脱粒异常

Chédiak-Higashi 综合征是罕见的常染色体隐性病变,患者的中性、单核和淋巴细胞中含有巨大的胞质颗粒。迄今已报道约 300 例。本病特征是广泛性细胞功能失常,涉及胞质颗粒融合增多。患者一般是在婴儿时期发现的,只有少数病例能幸存至成年初期。

### 发生机制

Chédiak-Higashi 综合征的突变基因即 *LYST*,位于染色体 1q42-q44,结构特征与酵母中名为 VPS15 的液泡分拣蛋白(vacuolar sorting protein)为同源性。患者的几乎所有细胞,溶酶体、储存颗粒及相关泡囊结构,都有增大和形态异常。黑素细胞(melanocytes)的这种改变,使得患者的头发比父母的颜色淡,眼因部分白化症而对光过敏。患者对感染的易感性增加,部分亦由于中性粒细胞内颗粒巨大,影响它们通过内皮细胞间狭窄通道的能力,而使细胞能动性减低。

### 临床表现

本病特征包括骨髓无效生成致中性粒细胞减少,血小板功能缺陷及轻度出血倾向,自然杀伤(NK)细胞失常,末梢神经病等。但临床最严重的问题是中性粒细胞趋化、脱粒和杀菌功能失常造成的。本病急进期,肝、脾和骨髓中多克隆性 T 细胞增生,可致肝脾肿大和非细菌性脓毒感染情况下的高热。全血细胞明显减少常引起出血,也使患者对感染的易感性更为提高。

### 诊断

根据中性粒细胞和嗜酸性粒细胞颗粒巨大,即可诊断。急进期诊断则须由受累组织活检发现典型 T 细胞浸润。

### 治疗

Chédiak-Higashi 综合征的早期处理也就是对感染性并发症的处理。患者应预防性服用 TMP-SMZ,如有感染,应以适当抗生素严加治疗。有些病人的杀菌功能缺陷,可由抗坏血酸(ascorbic acid)矫治[20 mg/(kg·d)]。向急进期发展时,骨髓移植是首选疗法。

## 杀菌作用缺陷:慢性肉芽肿病

慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease,CGD)每百万人中约有 4～5 例。患者的中性粒细胞和单核细胞虽能摄入(吞噬)过氧化氢酶阳性微生物,但却不能杀死这些微生物,因为它们不能产生有抗微生物作用的氧代谢物。本病的遗传缺陷涉及为 NADPH 氧化酶编码一个 X 连锁和 3 个常染色体隐性基因。

### 发生机制

约 2/3 患者缺乏氧化酶细胞色素 $b_{558}$ 的膜结合

成分。该蛋白GP 91-kD蛋白(杂二聚体蛋白)的重链编码基因在X染色体上。其他CGD病人则是缺乏已鉴定到的两个胞质因子中的一个(47-kD蛋白或67-kD蛋白),或为表达细胞色素$b_{558}$轻链的基因缺失。三种缺失都以常染色体隐性方式遗传。

## 临床表现

有几种临床特征提示CGD诊断。任何复发性淋巴结炎病例,都应想到CGD。还有细菌性肝脓肿,多处或手足小骨的骨髓炎,以及复发性感染或非寻常性过氧化氢酶阳性微生物感染等,也都提示CGD。临床症候初见,从婴儿早期到青年期不一。感染轻重和频度相差亦大。任何过氧化氢酶阳性微生物都可涉及,但最常见的是金黄色葡萄球菌感染。另如黏质沙雷菌(灵杆菌)、葱头伯克菌、曲霉、白色念珠菌、沙门菌等,也常见到。淋巴结炎,肺炎,皮肤感染能见到感染的后发症,如慢性病贫血,淋巴结病,肝脾肿大,慢性化脓性皮炎,限制性肺病,龈炎,肾盂积水,消化道狭窄等。

## 诊断

一般是由四唑氮蓝(NBT)试验提示诊断,正常活化吞噬细菌产生的$O_2^-$,可使水溶性黄色四唑染料还原为难溶性蓝色甲臜(formazan)色素。CGD病人不能还原NBT,因为它们不能产生$O_2^-$。但因X连锁CGD是嵌合性,因此只有部分中性粒细胞能在NBT试验时染色。NBT试验很快已被更精密的流式细胞计量法取代,它能检出氧化物的产生,因为$H_2O_2$氧化可使荧光增多。

CGD病人的白细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)活力正常。但也有少数看似CGD的病人,中性粒细胞的G6PD活力几乎完全缺失。这些病人的红细胞G6PD也缺乏,故可发生慢性溶血。

疑为X连锁CGD时,如胎儿是XX女性,即无需再作深入检查。胎血取样、羊水DNA分析和绒膜绒毛活检,都可作为产前CGD诊断的选项。

## 预防和治疗

骨髓移植是CGD的唯一确切疗法。作为支持疗法的内容之一,CGD病人每日应口服TMP-SMZ,TMP 5 mg/(kg·d)预防感染。INF-γ(50 μg/m$^2$每周3次)可使严重感染次数减少。一旦疑及感染,应尽快进行培养。在等待培养期间,常须以广谱抗生素先作经验性注射治疗。肉芽肿对小量泼尼松(0.5 mg/24 h)可能即甚敏感,治疗须以数周时间抽减。

## 预后

CGD的总死亡率约每年2%。幼儿死亡率最高。近20年来,远期预后已大有改善,这是受惠于严密监护和必要时内外科积极干预。

## 未来展望

低强度骨髓调理和T细胞匮乏性同种干细胞移植新法,现正评估中。初步临床经验提示基因转移疗法可收效6月,长期有效则尚须今后对治疗的进一步改善。

# 髓过氧化物酶缺乏

髓过氧化物酶(myeloperoxidase)缺乏是常染色体隐性遗传病,也是中性粒细胞功能最常见的遗传性病变,每4000人中约有1例。髓过氧化物酶基因错义突变,使得髓过氧化物酶前体不能掺入血红素。髓过氧化物酶部分或完全缺乏使HOCl和HOCl衍生的氯胺生成减少。吞噬体(phagosome)中HOCl缺失,可使微生物摄入后中性粒细胞早期杀菌活力迟延。但最终仍能有效杀菌。髓过氧化物酶缺乏的中性粒细胞比正常中性粒细胞聚集的过氧化氢多,这也使受累中性粒细胞的杀菌活力有所提高。

髓过氧化物酶缺乏在临床上几乎都是寂静无闻的,最常见的问题是个别伴有糖尿病的病人念珠菌感染增多。诊断可由血膜过氧化物酶染色作出。髓过氧化物酶缺乏时,中性粒细胞和单核细胞过氧化物酶缺失,但嗜酸性粒细胞仍有此酶活力。患者无需特异治疗。

## 推荐阅读

Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. N Engl J Med, 2001, 345:1748 – 1757.
复习遗传性周期热综合征，重点讨论这类病变的内在分子改变。
Holland SM. Update on phagocytic defects. Pediatr Infect Dis, 2003, 22:87 – 88.
吞噬细胞功能缺陷的最新进展，包括分枝杆菌感染时单核吞噬细胞的作用。
Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency disease caused by defects in phagocytes. N Engl J Med, 2000, 343:1703 – 1714.
复习中性粒细胞和单核细胞遗传缺陷，重点讨论这些病变的内在分子改变。
Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease: Report on a national registry on 368 patients. Medicine, 2000, 79:155 – 169.
分析美国卫生研究院（NIH）登记的368例慢性肉芽肿病的临床及实验室检查表现。

（王贤才 译；王小磊，范鮀 校）

# 第182章

# 骨髓增生异常综合征

D. Gary Gilliland

## 定义

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组异源性获得性骨髓病,特征为造血祖细胞增生异常,骨髓细胞含量增多而外周细胞不足,并有发展为急性粒细胞性白血病(acute myelogenous leukemia,AML)的趋势(第193章)。

## 病因

虽然在某些家族中,MDS发生偶有遗传因素出现,但绝大多数病例都是散发性的。新发MDS病因大多不详,但接触化学溶剂(如苯)和杀虫剂已被认定为危险因素。新发MDS在青年病人中只属偶见,但作为其他恶性损害化疗、放疗潜在致死性并发症而发生的与治疗有关的MDS(t-MDS)和急性粒细胞性白血病则已发现日多。新发MDS罕见,每年每10万人口中约为1例。但随着年龄的增长,发生率急剧增加,60岁以上老人中,发生率已达每年每10万人口中25~50例。即该年龄组的发生率,已接近其他血液系统常见恶性损害如慢性淋巴细胞性白血病和多发性骨髓瘤。因此在病人年龄日趋老化的发达国家,MDS发生率可能还会增高。由于技术进步,干细胞支持和造血生长因子的应用,癌症治疗的剂量强度和疗程已大为增加,其结果是这些治疗措施既能成功地清除内在病变,也使t-MDS/AML的发生率不断增加。

Hodgkin病(第194章)和非Hodgkin淋巴瘤(NHL,第195章)的治疗就是一个例证。自体骨髓移植(autologous bone marrow transplantation)治疗Hodgkin病和NHL已被证明是本领域的一大进展,在预期存活率已不到20%的病人亚组中,治愈率约40%~50%。但与此同时,在这个群体中,t-MDS/AML发生率也在增加。由于自体骨髓移植还是一项较新技术,随访时间还不够长,因此该类病人中继发性t-MDS/AML的确切发生率,仍未明了。但据保险统计,在因Hodgkin病和NHL接受自体骨髓移植病人中,t-MDS/AML的发生率为4%~25%。

## 发生机制

### 克隆形成能力

MDS为一克隆性疾病,体细胞获得性突变累及早期造血祖细胞,克隆性产生中性粒细胞、红细胞和血小板。但尚无令人信服的证据说明B和T细胞也有克隆性病变发生。

### 细胞遗传学改变

鉴定MDS中突变基因甚为困难,部分是由于MDS即以遗传物质的缺失为特征,与此相反,新发AML的典型改变则是染色体的平衡交互易位。由于都有遗传物质的丧失,使人想到MDS是由于基因丧失肿瘤抑制作用而发生的。MDS最常见的细胞遗传学改变是5,7,20号染色体长臂缺失。$5q^-$约见于15%新发MDS病人和50%t-MDS病人。5q和7号染色体改变见于70% t-MDS。有人认为肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes)即寓于此,在这些位点,一个等位基因缺失,残余的等位基因也由于点突变(point mutation)或后生性影响(epogenetic influences)

也已丧失功能。虽然在鉴定5号和7号染色体关键缺失部位上已取得明显进步,但符合与$5q^-$,$7q^-$或$20q^-$相关典型肿瘤抑制蛋白条件的基因,则至今仍未鉴定到。近来发现有证据提示:MDS可能与单个等位基因(*AML*1基因)缺失有关,即单倍功能不全(haploinsusufficiency)(讨论见后)。因此认为关键基因即5q,7q,20q上基因的单个副本缺失,也能引发MDS。

虽属罕见但反复出现的染色体易位也与MDS有关。如位于染色体11q23的*MLL*(*HRX*)基因,被认为与新发AML及t-MDS/AML有关。t(11;16)(q23;p13)只与t-MDS/AML相关,促使*MLL*与转录辅激活物(transcriptional coactivator)*CBP*(CREB结合蛋白)融合。

与某些t-MDS/AML病例以及慢性粒细胞性白血病(CML)胚细胞危象有关的t(3;21)(q22;q22),现亦已克隆到。t-MDS/AML易位产生的后果:*AMLI*与3号染色体上几个融合部件中的一个融合,包括*EAP*,*EVII*,*MDSI*等。新发AML的t(8;21)易位也涉及*MALI*,它有一高度保守的NDA结合域,调节粒细胞特异基因的表达,包括髓过氧化物酶和中性粒细胞弹性蛋白酶。有人认为t(3;21)和t(8;21)融合破坏*AMLI*功能,而使粒细胞早期分化受到抑制。

t(5;12)(q33;p13)是与慢性粒细胞-单核细胞性白血病MDS亚型有关的一种少见的复发性易位(见分类)。易位结果则是促使血小板β生长因子受体(PDGFRβ)的酪氨酸激酶域,与转录因子ETS族成员TEL融合。TEL与PDGFRβ融合,促使后者的酪氨酸激酶域活化,即可引起粒细胞系增生异常.以后得到证明:与CMML表型相关的染色体易位类型,都能引起酪氨酸激酶(tyrosine kinase)的结构性活化,包括TE1/ABL,H1P1/PDGFβR,RAP5E/PDGFβR,TEL/JAK2,H4/PDGFβR等融合。

### 点突变

约5%~10%MDS病人由于突变激活而使*RAS*基因获得转化势头。p53、巨噬细胞集落刺激受体基因(*M-CSFR*)和作用于*RAS*信号转录通路的神经纤维瘤病基因*NFI*突变皆甚罕见。但是有些病人造血受体酪氨酸激酶FLT3带有突变,引起FLT3和RAS结构性活化,从而分别成为FLT3和法尼基转移酶(farnesyl trandferase)抑制剂的治疗靶。

MDS造血性转录因子可能发生功能性点突变缺失,包括*AML*1(*RUNX*1)基因。*AML*1是正常造血发育所必需的,因此各种遗传性MDS如FPD/AML综合征(有发生急性粒细胞性白血病倾向的家族性血小板病)和散发性MDS病例会发生造血障碍应在意料之中。

### 细胞培养分析

MDS病人的造血祖细胞培养时生长甚差,加入外源性生长因子如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(MG-CSF),可使生长稍有好转。中性粒细胞、红细胞和血小板皆可出现功能缺陷,如中性粒细胞吞噬作用、趋化和杀菌作用减低;红细胞的环状铁粒幼红细胞性改变,铁处理能力减低,糖酵解酶亦有性质缺陷;血小板则为凝聚和形态学方面的改变。多数病人的T细胞和B细胞以及免疫球蛋白水平等则仍正常,故除非接受骨髓抑制剂治疗,对机遇性感染(opportunistic infections)不致特别易感。

## 临床表现

MDS的临床表现一般皆与一种或几种造血细胞系中细胞减少有关,中性粒细胞减少约见于24%~39%病例,贫血约见于45%~93%病例,血小板减少约见于28%~45%病例。老年病人可能以伴随疾病的有关症状出现。如冠心病者轻度贫血即可使心绞痛的发生频度和持续时间增加。其他常见表现如皮肤易显青紫、鼻出血或淤斑以及感染症候等。由于感染本身亦可抑制骨髓造血,故任何病人如在感染情况下发生轻度血细胞减少(第163章),随访时应注意血细胞计数,以确定感染消失后,细胞减少是否仍持续存在。这项检查特别重要,是因为MDS不仅会使粒细胞系发生量的不足,还会使这些细胞的功能发生质的缺陷。因此轻度白细胞减少病人可能患有MDS,并因中性粒细胞功能失常而对细菌感染极为易感。但MDS病人的T和B细胞数量和功能一般仍属正常,故很少以机遇感染的征象出现。通常只有接受过大量抗生素治疗历时甚久及因MDS接受骨髓抑制治疗的MDS病人,才会发生机遇性病原体感染。

MDS的临床过程是不断加剧的全血细胞减少。虽然末梢血细胞数下降速率很不一致,一种细胞系的受累程度可能比其他细胞系更甚,但在MDS病程中,血细胞计数发生明显好转的情况是极为罕见的。

MDS病程中可能发生的临床问题,部分决定于伴随疾病以及各造血系受累的程度。例如以孤立性大细胞性贫血为MDS主要表现的病人,虽然从事红细胞输入治疗是比较简便易行的,但对同时伴有严重冠心病的高龄MDS病人,贫血可能成为危及生命的严重问题。同样,贫血及血小板减少对伴有糖尿病的高龄MDS病人,虽说问题不大,但在糖尿病情况下的中性粒细胞持续减少,则可由于屡发感染危及生命而需一再住院。由于新发MDS最常见于老年病人,约30%患者是死于同时存在但与MDS无关的内科疾病;约40%死于骨髓衰竭性并发症如感染及出血;还有约30%是死于向急性白血病转化及其并发症。

## 诊断和分类

检查末梢血片,即常有助于MDS的诊断。粒细胞颗粒形成甚差,分叶过少,出现Pelger-Huët形态异常(图161-12)。红细胞常为淡染(hypochromic)或多染性(polychromasia)。红细胞其他形态改变还有泪滴状细胞(teardrop-shaped cells)(尤多见于已有骨髓纤维化的MDS病人)以及红细胞碎片和有核细胞等。轻度大红细胞增多是MDS的特征,红细胞平均体积(MCV)在100~110范围。离此范围,诊断MDS的可能性就较小。血小板则较大,并可见到巨核细胞碎片。

确诊须做骨髓穿刺及活检。骨髓造血异常表现,包括颗粒改变如主要颗粒大或颗粒数量减少,粒系细胞中核形态异常、Pelger-Huët型改变、杆状小体等(图161-17)。红细胞生成异常(dyserytyropoiesis)病征可见多核型、核碎片、巨幼细胞性改变、细胞核与细胞质非同步性(nuclear cytoplasmic dyssynchromy)、环状铁粒幼红细胞(ringed sideroblasts)等。巨核细胞系发育异常则可表现为核形异常、倍性减低(decreased ploidy)、核分离和小巨核细胞等。原粒细胞(myeloblasts)百分数可能增加,也是后文即将述及的MDS分类条件之一。骨髓细胞量一般正常或增加,这与多数病人末梢血细胞减少的情况是矛盾的。

典型细胞遗传学方面的改变,是诊断MDS的另一提示线索,但细胞遗传学情况正常,也不能除外此症。MDS的细胞遗传学改变,大多以遗传物质的缺失出现。与MDS相关的非随机性染色异常有$5q^-$(约见于新发MDS病人的15%和继发性MDS病人的50%)、单体性7、三体性8、$21q^-$、$17q^-$和$20q^-$等。约80%病人都能发现染色体异常。

诊断MDS,须排除其他可使末梢血细胞减少的疾病(表182-1)。分析原因不明性血细胞减少(第163,174章)病人时,应注意除外与血细胞减少有关的先天性病变,除外维生素缺乏,特别是要注意排查药物中毒可能。一切可能引起血细胞减少的药物,应尽量停用至少6~8周。检查血细胞减少,还应通过周密体检,注意脾功能亢进的有关证据,注意各种可能的潜在病因,如骨髓纤维化、肝硬化及其他血液病(如毛细胞白血病〈hairy cell leukemia〉、原发性脾淋巴瘤〈primary splenic lymphoma〉)等。嗜酒病人可以维生素缺乏、酒精性骨髓抑制和脾功能亢进等症联合出现而类似MDS(第156章)。有些医生在检查血细胞减少时,还要增加自身免疫病方面的检测项目(第163章,第174章),但仅以血细胞减少出现的自身免疫病实甚罕见。还要看到自身免疫病与MDS也可能有相关性,如曾有炎症性肠病或关节痛的病人,也不

**表182-1**

**骨髓增生异常综合征的鉴别诊断**

**先天性疾病**
- 遗传性铁粒幼红细胞性贫血
- Fanconi贫血
- Diamond-Blackfan综合征
- Kostmann综合征
- Shwachman综合征
- Down综合征

**维生素缺乏**
- $B_{12}$、叶酸或铁缺乏

**药物中毒**
- 口服或注射药所致骨髓抑制
- 毒素
- 化学或放射治疗
- 酒精

**慢性病贫血**
- 肾衰竭
- 慢性感染(包括结核)
- 风湿性疾病

**病毒性骨髓抑制**
- 包括EB病毒、细小病毒B19、人类免疫缺陷病毒(HIV)及其他病毒

**骨髓浸润**
- 急性或慢性白血病
- 转移性实体瘤浸润

**阵发性睡眠性血红蛋白尿**

**脾功能亢进**

**表 182-2**

**世卫组织对骨髓增生异常综合征的分类**

| 分类 | 末梢血 | 骨髓 |
|---|---|---|
| 1a RA,无发育异常 | 原始细胞<1%;单核细胞<1000/mm³ | 原始细胞<5%;环状铁粒幼红细胞<15% |
| 1b RA,有发育异常 | 同上+异常粒细胞/巨血小板 | 同上+异常粒细胞/异常巨核细胞 |
| 2a RARS 无发育异常 | 原始细胞<1%;单核细胞<1000/mm³ | 原始细胞<5%;环状铁粒幼红细胞≤15% |
| 2b RARS 有发育异常 | 同上+异常粒细胞/巨血小板 | 同上+异常粒细胞/异常巨核细胞 |
| 3a RAEB-Ⅰ | 原始细胞 1%~4%;单核细胞<1000/mm³ | 原始细胞 5%~10% |
| 3b RAEB-Ⅱ | 原始细胞 5%~19%;单核细胞<1000/mm³ | 原始细胞 11%~19% |

RA=顽固性贫血;RAEB=顽固性贫血及原始细胞增多;RARS=顽固性贫血及环状铁粒幼红细胞。

能排除发生 MDS 的可能。如通过初步体检、实验室检查、停用可能肇因药物,仍未发现血细胞减少病因,就应作骨髓穿刺和活检,因为病人可能为 MDS。骨髓检查即可确定是否为 MDS,并能排除血细胞减少的其他病因如再生障碍性贫血、白血病、骨髓癌细胞浸润等。

现在 MDS 是按世界卫生组织(WHO)提出的计划分类的(表 182-2)。这些分类虽也带有分类信息,但有关病人存活率和发展为 AML 可能性的最可靠预后分析,仍推国际预后分类评分系统(IPSS,表 182-3)。

## 治疗

治疗仍以支持疗法为主,包括输入红细胞(第 165 章)和螯合疗法防止铁负荷过重,预防和治疗感染,以及临床有明显出血时输入血小板等。有贫血的 MDS 病人,常以吡哆醇(pyridoxine)(维生素 $B_6$)治疗 3 月,它是血红素生物合成的辅因子,无毒性,但实很少收效。另如皮质类固醇,雄激素,其他维生素等,治疗 MDS 虽然也有个别收效的珍稀案例报道,实际并无明确证据足以说明它们对 MDS 的治疗价值。

### 造血干细胞移植(第 166 章)

亲缘和非亲缘供体造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation; HSCT)仍是现知根治 MDS 的唯一有效疗法,年龄和供体条件合适的病人,应为首选疗法。经此处理,无病存活期可达 15 年以上。同种 HSCT 特别是像实验性非骨髓重度抑制性 HSCT,现正用于年龄较大(55~66 岁)的病人,使得多达 50% 的 MDS 病例可能成为移植疗法的对象,一般都不作先期化疗。年龄 40 岁以下和移植前病程较短,都是提示预后良好的指标。

HSCT 后总体长期存活率约 46%,顽固性贫血病人接受完全适配亲缘供体移植,长期无病存活率高达 75%。即使是 55~66 岁病人,总体 3 年无病存活率也在 53% 以上。但 IPSS 评分差的病例,复发风险较高(见后文)。

### 分化剂

干扰 DNA 甲基化的 5-阿扎胞苷(5-azacytidine),可使发展为 AML 的中位数时间及中位数存活时间延长。●其他能促使造血祖细胞分化的药物如小剂量阿糖胞苷(cytarabine),小剂量依托泊苷(etoposide),维 A 酸类衍生物如全反式维甲酸(all-*trans* retinoic acid),维生素 $D_3$ 衍生物,干扰素,六亚甲基二乙酰胺(hexamethylene bisacetamide)等,都已做过大量临床试验,未见有何功效。氨磷汀(amifostine)是磷酸化有机硫醇,在小量无对照试验中虽似有效,但仍须进一步研究,才能常规应用。

**表 182-3**

**国际预后评分系统(IPSS)**

| | 分值 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 预后变数 | 0 | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 |
| 骨髓原始细胞(%) | <5 | 5~10 | — | 11~21 | 21~30 |
| 核型* | 佳 | 中 | 差 | | |
| 血细胞减少† | 0 或 1 | 2 或 3 | | | |

*核型给分:
佳:正常—Y,缺失(5q),缺失(20q);
差:复合(≥3),7 号染色体的任何异常;
中:其他任何细胞遗传学异常。

†血细胞减少:
血红蛋白<10 g/dL;
中性粒细胞绝对计数<1500/μL;
血小板计数<100 000/μL。

3 项变数评分之和为总分,风险组总分低:0;中间-1:0.5~1.0;中间-2:1.5~2.0;高:≥2.5。

由 Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndrome. Blood, 1997, 89: 2079-2088.

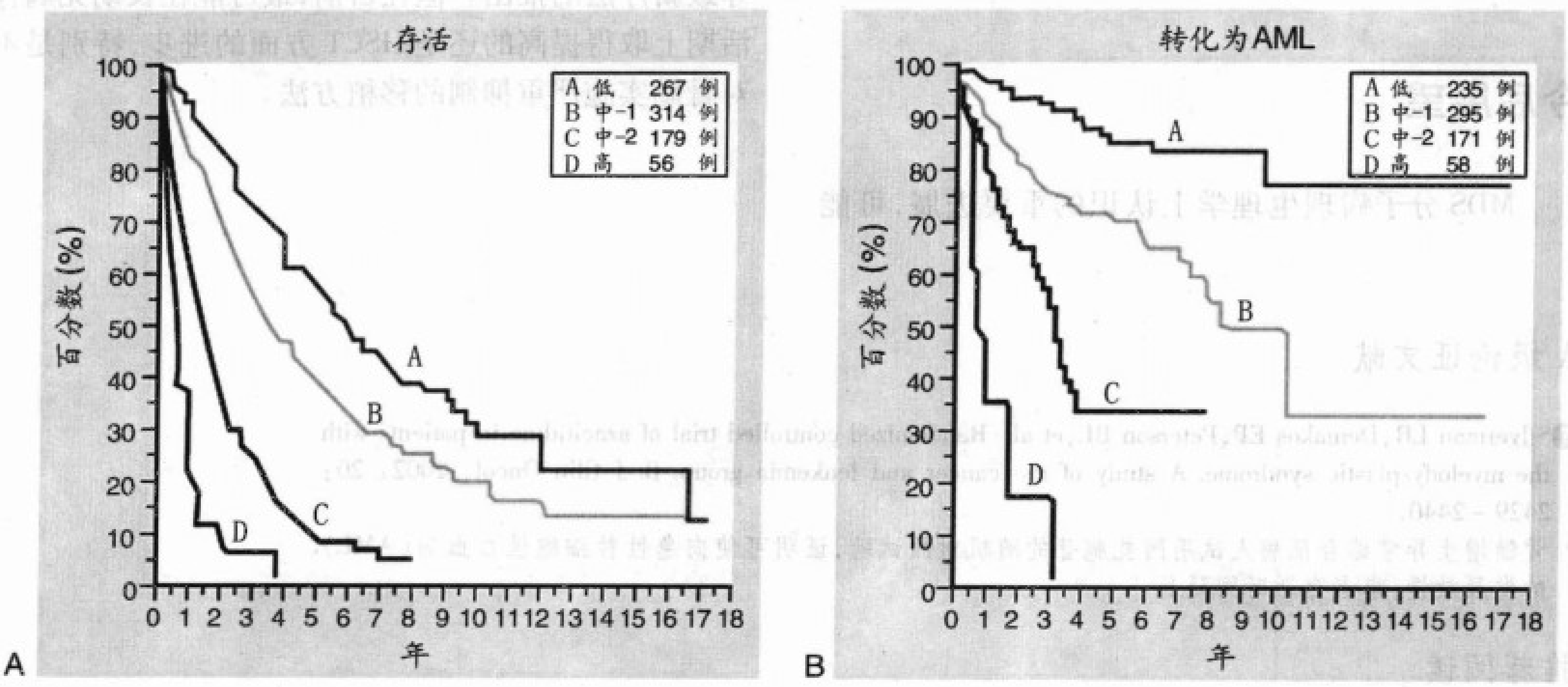



**图 182-1** 国际骨髓增生异常综合征风险分类(国际预后分类评分系统即 IPSS 法)提示的生存时间和向急性粒细胞性白血病(AML)的演化。(由 Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndrome. Blood, 1997, 89:2079-2088.)

## 造血生长因子

任何造血生长因子(hematopoietic growth factor),无论单独还是联合应用,皆未发现在存活率上有何功效。红细胞生成素(EPO)治疗病例中,约 20% 有效,一般是在血清 EPO 水平 <500 mU/mL 时应用的。每周皮下注射 2~3 次,每次试用 150~300 U/kg 的方案,即甚合适,特别是当病人血清 EPO 水平,对其贫血程度相对为低时,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)单用,几皆能收到血液学效果,但大规模随机试验证明在存活率上并无收益。

## 常规化疗

常规抗白血病疗法对 MDS 及继发性 AML(由 MDS 发展而来)的缓解率为 18%~44%,但与治疗有关的死亡亦达半数病例。有人报道 FLAG 方案治疗的完全收效率,与对新发 AML 的诱导化疗不相上下。(FLAG 方案是:氟达拉滨〈fludarabine〉30 $mg/m^2$ 及阿糖胞苷 2 $g/m^2$ 每日 1 次共 5 日,佐以粒细胞集落刺激因子〈G-CSF〉治疗,化疗前 1 日开始,持续至完全缓解)。但是这些研究的缓解持续时间和中位数存活时间都较短,激烈化疗能否延长病人生命,现仍未详。更新的化疗药物亦在试验中,但只有在临床试验已有吉兆时,才能推荐激烈化疗(必要时加用生长因子)。

## 免疫抑制疗法

已有几项研究提示 MDS 与再生障碍性贫血(aplastic anemia)间存在某种联系(第 174 章),而抗胸腺细胞球蛋白(ATG)和环孢菌素 A(cyclosporin A)的免疫抑制疗法(immunosuppressive therapy)常能收效。几项Ⅱ期试验提示病人对 ATG 及环孢菌素 A 都能充分耐受,但目前还只能看作临床试验性应用。

## 分子疗法

应用法尼基转移酶抑制的 RAS 抑制和小分子 ATP 类似物的 FLT3 抑制疗法,现亦在临床试验中。

## 预后

IPSS(表 182-3)有关原始细胞百分数、核型和细胞缺乏的评分,总体上与病人存活率和向 AML 发展的概率高度相关(图 182-1)。在确定最可能受惠于以根治为目的的积极治疗(如 HSCT)的高危病例上,IPSS 可能也很实用。

## 今后展望

MDS分子病理生理学上认识的重要进展，可能导致新疗法的推出。但在目前，最可能在长期无病存活期上取得提高的还是HSCT方面的进步，特别是不对骨髓实施严重抑制的移植方法。

### A级论证文献

❶Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome. A study of the cancer and leukemia group. B. J Clin Oncol, 2002, 20: 2429 – 2440.
骨髓增生异常综合征病人试用阿扎胞苷的随机对照试验，证明可使向急性粒细胞性白血病(AML)的发展放慢，患者存活时间延长。

### 推荐阅读

Bennett JM. World Health Organization classification of the acute leukemias and myelodysplastic syndrome. Int J Hematol, 2002, 72:131 – 133.
复习世卫组织(WHO)对骨髓增生异常综合征(MDS)新分类法。

Deeg HJ, Appelbaum FR. Hemopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. Curr Opin Oncol, 2000, 12:116 – 120.
有关造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的总结。

Steensma DP, Tefferi A. The myelodysplastic syndrome: A perspective and review high-light current controversies. Leuk Res, 2003, 27:95 – 120.
有关MDS病理生理和诊断方法的简明评述，讨论WHO新标准。

（郭甫聚，王贤才 译；曾汉英，王小磊，范懿 校）

# 第183章 慢性骨髓增生症：特发性血小板增多和伴髓样化生的骨髓纤维化

Ayalew Tefferi

## 定义

特发性血小板增多(essential thrombocythemia)和伴髓样化生的骨髓纤维化(myelofibrosis with myeloid metaplasia)现在是连同真性红细胞增多(polycythemia vera)(第176章)一起，归入慢性骨髓增生症(chronic myeloproliferative disorders)范畴。慢性骨髓增生症的生物学特征和表型与其他慢性骨髓病如慢性粒细胞性白血病(CML；第192章)、骨髓增生异常综合征(MDS；第182章)等相似。根据X连锁葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)细胞检查，慢性骨髓增生症和CML的三系骨髓增生都被确定为克隆性(肿瘤性)，还有很多其他髓样病变现知都来自克隆性干细胞(图183-1)。但与CML不同，慢性骨髓增生症时，特异性致病突变仍未澄清。因此现在还只能综合临床症候，骨髓组织学表现和细胞遗传学特征等进行诊断。

## 流行病学

慢性骨髓增生症罕见，每10万人口中特发性血小板增多、真性红细胞增多和髓样化生的年发生率分别约为0.2~2.5，0.8~2.8和0.4~1.3。出现临床症候的中位数年龄三者亦相似(55~65岁)；性别方面，真性红细胞增多和髓样化生男性稍多(1.2:1)，原发性血小板增多则以女性居多(2:1)。所有3种病变，儿童都很少见。特定环境接触与这些病变的关系，尚无令人信服的证据足资凭信。

## 发生机制

X染色体连锁DNA或基因产物分析证明：慢性骨髓增生症包括特发性血小板增多及髓样化生病人，大多都有克隆性骨髓增生，涉及粒细胞、单核细胞、红细胞和血小板等系。但是这样的检查也发现特发性血小板增多病人中，有“多克隆”性造血现象的也不乏其人，还有一些正常对照老人为“单克隆”性造血现象。不仅如此，特发性血小板增多时，血小板生成与细胞因子无关的(克隆性)特征，还从没有作用于白介素(IL)-3，IL-6，粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和血小板生成素(TPO)的抗体抑制内源性巨核细胞生成一事，进一步得到证明。迄今为止，也未从特发性血小板增多病人中，发现与TPO(巨核细胞的主要生长和发育因子)或其受体(c-Mpl)有关的突变。而有些类型的家族性血小板增多则是有TPO基因的活化性突变的。近来的研究提示巨核细胞或其前体对TPO高敏，并可能有c-Mpl表达不足。

髓样化生时的克隆性增生，伴有骨髓基质的强烈反应，胞外基质蛋白沉积过多，包括胶原，血管生成(形成新血管)，骨硬化(osteosclerosis)(成骨细胞增生及新骨生成)等。这些现象加上髓样化生时骨髓成纤维细胞的多克隆性，成为当前构想的基础，即认为髓样化生时的骨髓基质改变，是一种由细胞因子介导的反应性过程，细胞因子则是克隆过程中的细胞成分提供的(图183-2)。

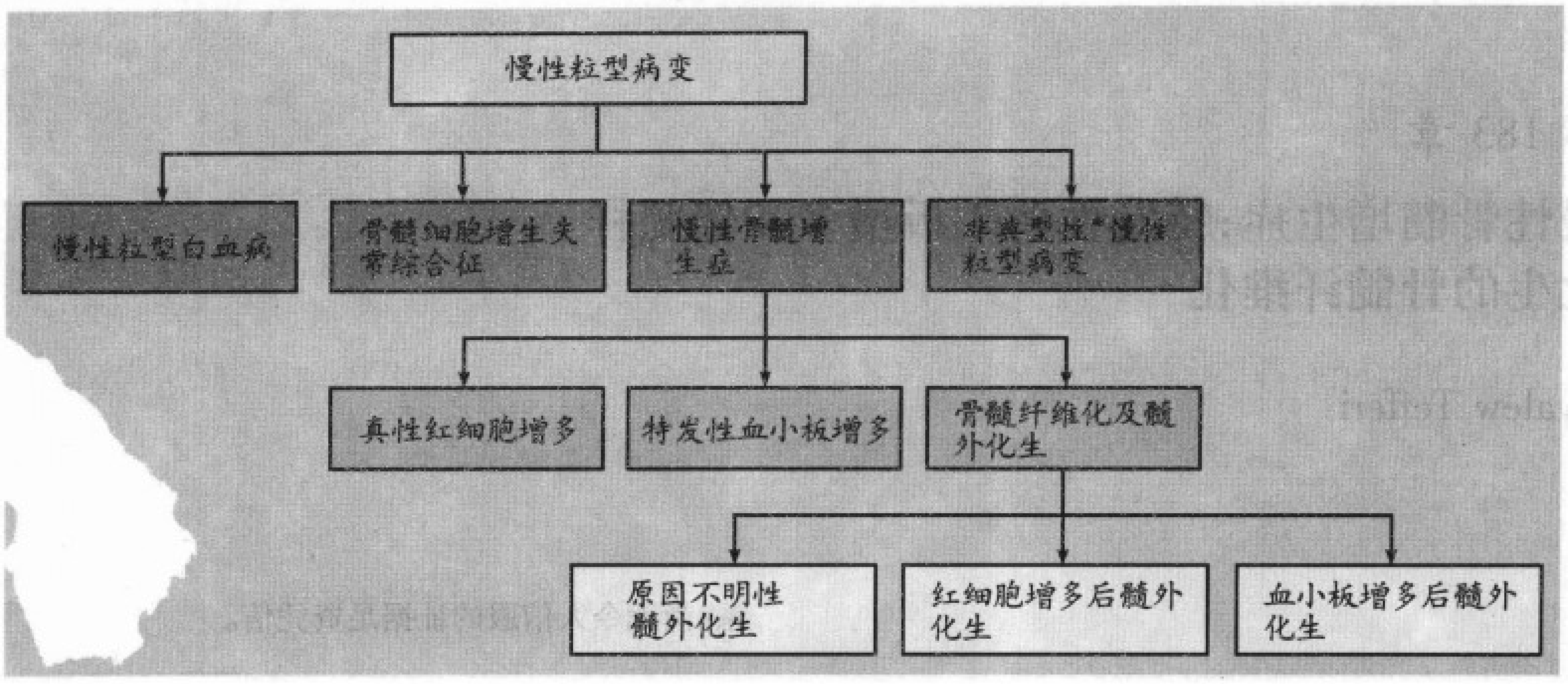



**图 183-1** 慢性骨髓增生症的工作分类。慢性粒细胞性白血病和骨髓增生异常综合征的特征是有费城染色体(或其分子对等物)和三系增生失常。*非典型慢性粒系病变包括慢性中性粒细胞性白血病,慢性嗜酸性粒细胞性白血病,肥大细胞病,以及表现与骨髓增生异常综合征及慢性骨髓增生症重合的慢性粒系病变。(由 Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Engl J Med, 2000, 342:1255 - 1265,惠允引用。)

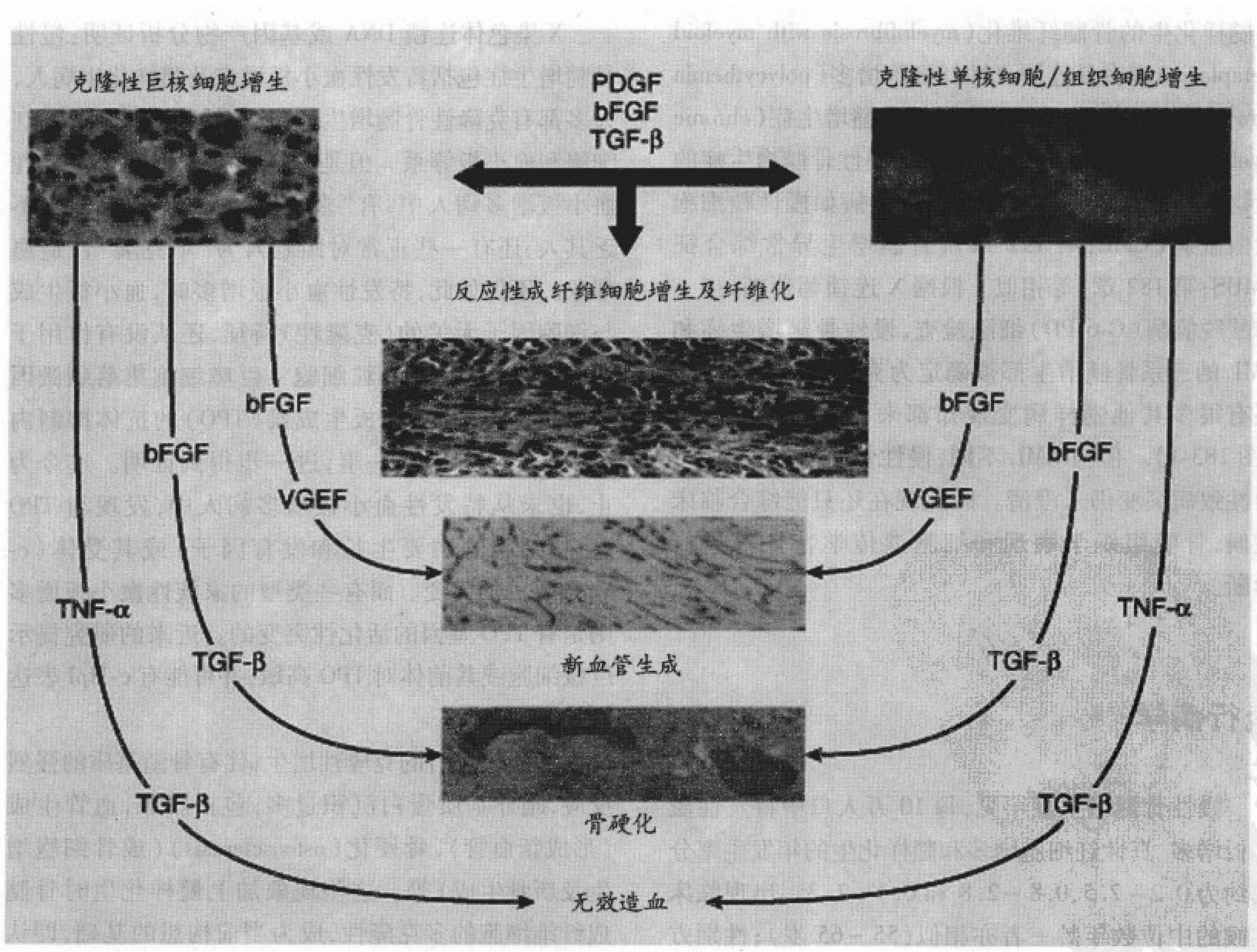



**图 183-2** 骨髓纤维化及髓样化生的可能发生机制。FGF = 成纤维细胞生长因子;PDGF = 血小板衍生性生长因子;TGF = 转化生长因子;TNF = 肿瘤坏死因子;VGEF[①] = 血管内皮生长因子。(由 Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Engl J Med, 2000, 342:1255 - 1265,惠允引用。)

① 原文如此,似应为 VEGF。——译者

## 特发性血小板增多

### 诊断

临床常规工作中,80%以上血小板增多病例都被认为是反应性的,与克隆性血液病无关(表183-1)。重要的是要把反应性血小板增多与特发性血小板增多区分开来(图183-3),因为特发性血小板增多时发生血栓形成(thrombosis)的风险增加,而反应性血小板增多时则非如此,至于血小板增多程度,血小板形态,血小板功能等,对特发性与反应性血小板增多的鉴别,既无特异性,敏感性亦嫌不足。

**表183-1**

**血小板增多病因(血小板计数≥500 000/μL的非选择性连续病例队列分析,大致百分数)**

| 情况 | 成人 | 血小板计数≥100万/μL | 儿童 |
|---|---|---|---|
| 感染 | 22% | 31% | 31% |
| 反跳性血小板增多 | 19% | 3% | 15% |
| 组织损伤(手术) | 18% | 14% | 15% |
| 慢性炎症 | 13% | 9% | 4% |
| 恶性病变 | 6% | 14% | 2% |
| 肾病 | 5% | 不详 | 4% |
| 溶血性贫血 | 4% | 不详 | 19% |
| 脾切除术后 | 2% | 19% | 1% |
| 失血 | 不详 | 6% | 不详 |
| 原发性血小板增多 | 3% | 14% | 0% |

但是血清铁蛋白(ferritin)和C-反应蛋白(C-reactive protein)水平有助于缺铁性贫血(第167章)和隐性炎

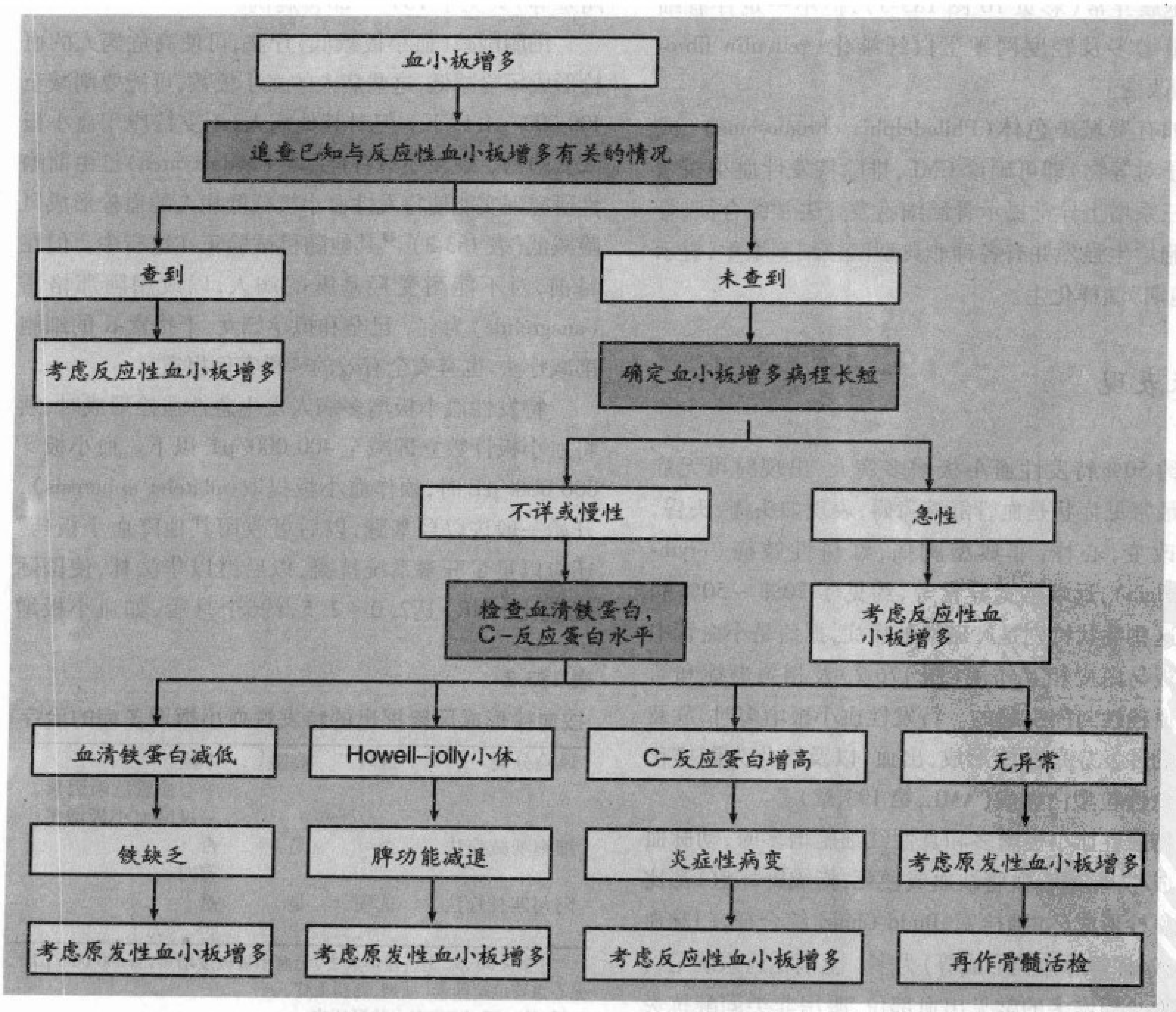



**图183-3** 常规临床工作中血小板增多的诊断检查。

症性病变分别作为反应性血小板增多可能病因的评估。特发性血小板增多的特征是 C－反应蛋白水平正常。血清铁蛋白水平即可排除与缺铁有关的反应性血小板增多,但低水平不能排除特发性血小板增多的可能。末梢血片上 Howell-Jolly 小体提示手术或功能性脾功能减退引起的反应性血小板增多(彩页 10 图 183-4),血清 TPO 水平对特发性血小板增多与反应性血小板增多或其他病因性原发性血小板增多的鉴别一般无何帮助。

特发性血小板增多时末梢血涂片,除血小板量多外,常无著变。有些病人可能出现多态性改变和巨血小板。原发性血小板增多只有在骨髓形态学和细胞遗传学检查皆无提示另一慢性粒型病变时,才可视为特发性血小板增多。后者在骨髓检查时常能见到巨核细胞簇异常(彩页 10 图 183-5),但不一定伴有细胞总量增多及轻度网硬蛋白纤维化(reticulin fibrosis)的改变。

如有费城染色体(Philadelphia chromosome)(或其分子对等物)即可确诊 CML,排除特发性血小板增多。三系增生异常提示骨髓细胞发育失常综合征;骨髓细胞增生强烈并有各种非典型巨核细胞增生,提示"细胞期"髓样化生。

## 临床表现

约 50% 特发性血小板增多病人,出现时可无症状。最常见症状是血管舒缩障碍,表现如头痛,头昏,视觉改变,心悸,非典型胸痛,红斑性肢痛(erythromelalgia),远端感觉异常等,约见于 20% ~50% 病例。这些症状特别是红斑性肢痛症,据信是小血管中血小板与内皮相互作用(图 176-2)及相关炎症和暂时性血栓性封闭引起的。特发性血小板增多时,危及生命的并发症是血栓形成,出血,以及转化为髓样化生或急性粒型白血病(AML,第 193 章)。

特发性血小板增多和真性红细胞增多时,动脉血栓形成(如脑或心血管缺血或梗死,指或趾坏疽)都比静脉血栓形成(如肺栓塞,Budd-Chiari 综合征;门脉血栓形成,深静脉血栓形成等)为多。上消化道系统是特发性血小板增多的常见出血部位,服用非类固醇抗炎药(NSAID),可使出血风险增加。黏膜出血增多,可能与获得性 von Willebrand 缺陷有关(第 178 章)。

就诊时有重大血栓形成或出血症候的,分别约见于 15% 和 5% 病例;此后 10 年中发生后续症候的,分别约为 20% 和 5%。最初 10 年中,很少转化为白血病,但以后可能增多。查体常无著变,但约 25% 病例诊断时已有脾大触及。

## 治疗和预后

特发性血小板增多的长期处理,关键是看此前血栓形成史和年过 60 提示的血栓形成风险(表 183-2)。特发性血小板增多患者的浅或深静脉血栓形成总体发生率是 20% ~40%,但重大血栓形成事件(卒中,心肌梗死,深静脉血栓形成,肺栓塞,指或趾动脉闭塞等)只见于 10% ~20% 病例。

细胞削减(血小板减低)疗法,可使高危病人的血栓形成风险减低,这些病人的血小板数,可能要削减至 400 000/μL 以下。但对其他病人,不支持应用血小板减低药物。现在还只有羟基脲(hydroxyurea)已由前瞻性研究证实能使特发性血小板减低病人的血栓形成风险减低(表 183-3)。❶其他随机试验正在进行中。但在目前,对不能耐受羟基脲的病人,以改用阿那格雷(anagrelide)为宜。已孕和拟孕妇女,干扰素-α 的细胞削减疗法,也有安全有效的珍稀案例报道。

特发性血小板增多病人发生急性血栓形成时,须将血小板计数立即减至 400 000/μL 以下。血小板 > 800 000/μL 时,须作血小板提取(platelet apheresis),开始一般佐以羟基脲,以后可改用其他降血小板药。还应以足量肝素系统抗凝,以后继以华法林,使国际规范比(INR)达2.0 ~2.5,约6个月后,如血小板增

**表 183-2**

**按血栓形成风险提出的特发性血小板增多症的治疗**

| 风险分类 | 低险* | 高险† | 中险‡<br>+心血管危险因素<br>+极度血小板增多 |
|---|---|---|---|
| 细胞削减疗法 | 否 | 是 | 否<br>有时 |
| 阿司匹林疗法 | 选项 | 是 | 是<br>否 |

*年龄 <60 岁,无血栓形成史,无血小板极度增多(≥500 000/μL),无心血管危险因素(抽烟,高脂血症)。

†年龄≥60 岁,或有血栓形成史。

‡既非低险也非高险病例。

多充分控制,可改用小剂量阿司匹林。

1/3以上特发性血小板增多病例可能在妊娠初3月自发流产,但与血小板计数及服用阿司匹林未必有关。妊娠晚期并发症不多,分娩时预防性血小板提取法似亦不能使之减少。特发性血小板增多的高危妇女(表183-2)需以细胞削减疗法防止血栓形成性并发症的发生,椐珍稀案例报道,这类病例似以干扰素-α治疗为佳。

小剂量阿司匹林(日量81~325 mg)未必会使特发性血小板增多病人的出血倾向增加,现在主张以细胞削减疗法治疗的高危病例可以本品辅助治疗,无出血危险因素如获得性von Willebrend病和上消化道出血史的特发性血小板增多病人,亦可考虑为治疗选项。

小剂量阿司匹林治疗血管舒缩障碍有效(每日婴儿型阿司匹林1片,81 mg)。如阿司匹林不宜,可用降血小板药,使血小板数降至症状缓解水平。一般说来,血小板数>100万/μL时,服用阿司匹林或其他NSAID即难如愿,因有由获得性von Willebrend病发生出血的可能。如大型von Willebrend因子多聚体降幅须达50%以上,可能即适用细胞削减疗法。

最初10年中,患者的预期寿命与年龄和性别相当的对照群体可无明显差异,部分由于早期转化为白血病的风险还远在10%以下。但以后发生白血病的风险估计较高,自然病史研究提示:经过10年后,预期寿命就比年龄相当的对照者减低。

## 骨髓纤维化及髓样化生

### 诊断

如贫血或脾大伴有"骨髓痨性"(myelophthisic)血象改变,末梢血片上出现不成熟粒细胞、有核细胞和泪滴状红细胞(dacryocytes),就应重点考虑髓样化生的诊断(彩页10图183-6)。但是骨髓痨也可能见于其他骨髓浸润性病变时,如转移癌,Hodgkin病(第194章),多发性骨髓瘤(第196章)等。因此进一步诊断分类,骨髓活检即不可少。

髓样化生时,骨髓穿刺难有所获("干穿",dry tap)。核心活检常能发现非典型巨核细胞增生,胶原增生,骨硬化,肝窦造血(intrasinusoidal hematopoiesis)等现象(彩页10图183-7)。以网硬蛋白(镀银法,silver impregnation)或三色染色(trichrome stain),能对纤维化程度作出更好评估。有时骨髓纤维化程度可能很轻("细胞期"髓样化生)。但骨髓纤维化亦可见于其他血液和非血液病时(表183-4)。

髓样化生的骨髓形态学特征有时很难与骨髓增生异常综合征并有纤维化以及急性骨髓纤维化区分。急性骨髓纤维化的特征是体质性症状严重,脾不能触及,全血细胞减少,循环中有原始细胞出现。有些急性骨髓纤维化分类可以归入急性原巨核细胞性白血病(megakaryoblastic leukemia)。伴有纤维化的骨髓增生异常综合征和急性骨髓纤维化患者的存活时间,都比髓样化生病人短,因此可能须予更为积极的治疗。

非典型CML时,骨髓亦可有相当程度纤维化,排查此症最重要的是细胞遗传学检查。诊断时约1/3髓样化生病人的核型改变是缺失(13q),缺失(20q),三体性8,以及1号和7号染色体改变。但这些细胞遗传标志无一具有诊断特异性。

### 临床表现

髓样化生的典型临床表现是贫血和明显脾大。贫血病因包括无效造血,正常造血细胞被胶原纤维化取代,脾功能亢进等。髓样化生时的肝脾肿大是由于髓外造血(extramedullary hematopoiesis),可能伴有分解代谢亢进症状(高度疲惫感,体重减轻,夜汗,低烧等),末梢水肿,腹泻,早饱感(early satiety)等,门脉高压(portal hypertension)亦偶见。有些病人可因脾梗死而有剧痛,并可向左肩放散。

多数病例就诊时还有白细胞增多,但血小板增多者不到半数病例。血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase)常增高。除肝脾外,髓外造血亦可见于淋巴结,胸膜(渗漏),腹膜(腹水),肺(间质病变)以及脊旁和硬膜外间隙(脊髓及神经根受压)等处。诊断试验如组织活检,细胞学检查(漏出液及巨核和粒细胞前体),锝硫胶体扫描,脊柱磁共振成像等。

### 预后

髓样化生时与此有关的最常见死亡原因是感染和转化为白血病。病初10年中,约20%病例转为白

**表 183-3**

**血小板减低药的临床特性**

| 药物(类别) | 羟基脲(骨髓抑制剂) | 阿那格雷(血小板特异性) | 干扰素-α(骨髓抑制性) |
|---|---|---|---|
| 作用机制 | 抗代谢药 | 不详 | 生物制品 |
| 药物学 | 半衰期约5小时,肾排出 | 半衰期约1.5小时,肾排出 | 肾是主要代谢处 |
| 始量 | 500 mg PO,2/d | 0.5 mg PO,3/d | 500万单位 SC 3×/周 |
| 作用开始 | 约3~5日 | 约6~10日 | 1~3周 |
| 常见副作用 | 白细胞减少,口腔溃疡,贫血,色素沉着,指(趾)甲变色,皮肤干燥 | 头痛,心悸,腹泻,液体潴留,贫血 | 流感样症候,疲劳,食欲不振,体重减低,心灰意懒,脱发 |
| 不常见副作用 | 下肢溃疡,恶心,腹泻,脱发,皮肤萎缩 | 心律失常,头昏,恶心 | 意识错乱,抑郁,自身免疫性甲状腺炎,肌痛,关节炎 |
| 罕见副作用 | 下肢溃疡,恶心,腹泻,脱发,皮肤萎缩 | 心律失常,头昏,恶心 | 瘙痒,血脂增高,转氨酶增高 |
| 绝对禁忌证 | 妊娠 | 妊娠 | |
| 相对禁忌证 | | 充血性心力衰竭 | |
| 费用* | 年需1714美元(剂量500 mg,3/d) | 年需8500美元(剂量0.5 mg, 4/d) | 年需10 500美元(剂量300万单位每周5日) |

*按2003年药价估计。

血病。如有贫血(血红蛋白 <10 g/dL),分解代谢亢进症状,粒细胞增多并左移(白细胞数 >30 000/μL或循环中有原始细胞出现),以及年事已高等情况,可能提示预期中位数寿命已不到2年。如无以上不利征兆,则预期中位数寿命可能在10年以上。此外,近顷研究提示:核型改变如为 +8,12p -,而非13q -,20q -,对患者存活也有不利影响。但肝脾大和骨髓纤维化程度,对病人存活时间一般并无影响。

## 治疗

### 常规治疗

髓样化生的常规疗法以姑息为主,对病人存活时间未见有何改善。贫血常以雄激素制剂治疗,如氟甲睾酮(fluoxymesterone)口服,每日20 mg,有时佐以皮质类固醇(泼尼松口服每日30 mg)。有效者不到1/3病例,持续也不到1年。启用雄激素治疗前,须先排查是否潜含前列腺癌。女子须注意可能发生男性化副作用。所有病人都应定期复查肝的血清化学试验。

羟基脲(500 mg 每日3次)仍为控制白细胞增多、血小板增多和脏器肿大的首选药物。脾大如羟基脲治疗无效,且有症状,可能须手术切除。脾切除的其他指征还有与脾高度肿大有关的病废性体质性症状,显症性门脉高压,屡需红细胞输入等。需以输血矫治贫血的病人中,约1/4可望由脾切除术获得持久效益。但

**表 183-4**

**骨髓纤维化病因**

| |
|---|
| **骨髓病变** |
| 骨髓纤维化及髓样化生 |
| 转移癌 |
| 慢性粒细胞型白血病 |
| 骨髓增生异常综合征 |
| 非典型骨髓病 |
| 急性巨核细胞性白血病 |
| 其他急性粒细胞型白血病 |
| 灰色血小板综合征 |
| **淋巴病变** |
| 毛细胞白血病 |
| 多发性骨髓瘤 |
| 淋巴瘤 |
| **非血液病** |
| 结缔组织病 |
| 感染(结核,黑热病) |
| 维生素D缺乏性佝偻病 |
| 肾性骨营养不良 |

围手术期死亡率可能高达9%,总体存活率未必有何改变(脾切除术后中位数存活时间约2年)。

脾切除术幸存病例,术后可能发生急性白血病(16%),明显肝大(16%),血小板极度增多(22%),后者与围手术期血栓形成有明显相关性。因此强烈提示预防性羟基脲的重要性,以防脾切除术后血小板计数的激增。脾大已有症状但手术条件不佳的病例,可作姑息性脾照射(约300 cGy 10次分用)。阿片类镇痛剂处置无效的脾梗死,亦可做脾照射。治疗非脾

的髓外造血时,患区照射剂量要小(100 ~ 150 cGy),多次分割。

## 试验疗法

近来为髓样化生推出的众多药物中,以沙利度胺(thalidomide)评估效果最好。但日量 > 200 mg 时,很难耐受,而日量 50 mg 时,毒性虽能耐受,矫治贫血和脾肿大的有效率只约 20%。

约 1/3 髓样化生病人,经同种造血干细胞移植获得持久缓解。但因死亡率和发病率(约 50%)亦极可观,因此目前还只限于一般状况差的年轻病人。自体造血干细胞移植可能起到姑息性治疗作用,50% 以上病例可望受益。

## 今后展望

对特发性血小板增多病人,最重要的可能就是确定哪些病人有发生凝血出血性并发症和克隆性发展的风险,以引导特异性治疗。对髓样化生病人来说,现时要求就是确定病因性遗传突变。甲磺酸依玛替尼(imatinib mesylate)对 CML 的显著功效(第 192 章),提示小分子导向治疗(targeted therapy)对慢性骨髓增生症可能也是大有裨益的。

### A 级论证文献

❶Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med, 1995, 332:1132 - 1136.
特发性血小板增多和血栓形成高危病例的羟基脲治疗。

### 推荐阅读

Anderson JE, Tefferi A, Craig F, et al. Myeloablation and autologous peripheral blood stem cell rescue results in hemologic and clinical responses in patients with myeloid metaplasia with myelofibrosis. Blood, 2001, 98:586 - 593.
髓样化生并有骨髓纤维化病人,骨髓严峻抑制及自体末梢血干细胞治疗的血液和临床效果,证明此举不失为该病姑息性治疗的一种新疗法。

Storen EC, Tefferi A. A long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. Blood 2001;97:863 - 866.
长期应用阿那格雷治疗年轻病人的特发性血小板增多,对本品长期和短期治疗时的各种副作用论述甚详。

Tefferi A. Treatment approaches in myelofibrosis with myeloid metaplasia: The old and the new. Semin Hematol, 2003, 40(1 suppl 2):18 - 21.
伴有髓样化生的骨髓纤维化新老疗法的综述。

Tefferi A, Murphy S. Current opinion in essential thrombocythemia: Pathogenesis, diagnosis, and management. Blood Rev, 2001, 15:121 - 131.
有关特发性血小板增多发生机制、诊断和治疗现状的评述。

(王贯才 译;王小磊,范铭 校)

# 第 184 章
# 嗜酸性粒细胞增多综合征

Peter F. Weller

嗜酸性粒细胞增多(eosinophilia)时,常伴有嗜酸性粒细胞生成增多以及血液和组织中嗜酸性粒细胞集结增多。常与明确的疾病过程相关,包括蠕虫感染、变应性疾病和多种病因尚未尽悉的疾病(第265章及第391章)。与其他白细胞对比,嗜酸性粒细胞是以其形态、组分、产物及其与特定疾病的联系而引人关注的。

嗜酸性粒细胞在骨髓中产生。细胞因子白介素-5(interleukin-5)对嗜酸性粒细胞的发育与最终分化有特异性促进作用,嗜酸性粒细胞生成增多,主要以此。正常情况下,嗜酸性粒细胞主要是在组织中居留的细胞,以黏膜上皮与外界接触的组织中,含量最多,如呼吸、胃肠和下生殖泌尿道等处。嗜酸性粒细胞的寿命比中性粒细胞长,在组织中能生存多周。细胞大小与中性粒细胞相似,但常为双核,以胞质颗粒为其形态学特征(图161-2)。几种胞质颗粒中,数量最多的特异性颗粒有其独特的超微结构互异的晶体样核心,含有特异性嗜伊红(嗜酸性)阳离子蛋白。嗜酸性粒细胞的染色特性和很多功能特性,都来自这些能与酸性染料(如伊红)结合的阳离子颗粒蛋白。嗜酸性粒细胞四种阳离子蛋白是碱性主蛋白、嗜酸性粒细胞过氧化物酶、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白和嗜酸性粒细胞衍生性神经毒素。嗜酸性粒细胞另一不是来自特异颗粒的主要组分是形成双锥形 Charcot-Leyden 结晶的蛋白,溶血磷脂酶(lysophospholipase),常见于痰、大便和组织中,为嗜酸性粒细胞相关病变的标志。除了这些预成的颗粒蛋白外,嗜酸性粒细胞还能新合成一些液态介质,如5-脂氧合酶(lipoxygenase)通路衍生的二十烷类白三烯 $C_2$(leukotriene $C_2$)和血小板活化因子(platelet activating factor)。嗜酸性粒细胞也能产生很多细胞因子。

嗜酸性粒细胞还具备几种免疫学功能。像中性粒细胞一样,嗜酸性粒细胞也能作为末期效应细胞,但它在宿主防御中另有专门作用,主要作用于不能由吞噬细胞清除的多细胞寄生物。虽然嗜酸性粒细胞也能吞噬和杀死细菌和其他小微生物,但在活体内,对宿主抵御这些微生物性病原不起重大作用,不能在中性粒细胞功能缺失的情况下,充当有效防御力量。嗜酸性粒细胞在宿主防御功能中是承担对不能吞噬的大型病原物的抵御,主要就是多细胞蠕虫类寄生虫。嗜酸性粒细胞还能以几种包括其胞毒性阳离子颗粒蛋白在内的机制,为宿主抵御寄生虫。

嗜酸性粒细胞与变应性疾病(包括哮喘)有关,与此相应的是具有产生特异性液态介质的功能,如白三烯 $C_4$ 和血小板活化因子,后者可使气道平滑肌收缩,促使黏液分泌,改善血管通透性,促成中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润。有些机制虽有利于嗜酸性粒细胞对宿主防御功能的发挥,但对宿主则可能是有害的。如释出嗜酸性粒细胞阳离子蛋白对宿主细胞即有毒性,而嗜酸性粒细胞颗粒蛋白造成的功能障碍和损害,则可能与疾病的发生机制有关,此时受累组织中,可有大量嗜酸性粒细胞发现。成熟嗜酸性粒细胞的效应器功能,无论是释出预成颗粒蛋白还是合成新的液态介质,细胞因子皆有激发作用,包括白介素-5和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。还有些免疫学功能是源于嗜酸性粒细胞与淋巴细胞及其他细胞的相互作用,也在深入研究中,这对进一步认识嗜酸性粒细胞参与正常黏膜免疫反应以及嗜酸性粒细胞相关病变,可能也有很大帮助。

血中嗜酸性粒细胞数并不都能如实反映嗜酸性粒细胞在不同病变受累组织中的作用程度。血中嗜酸性粒细胞数一般 $<450/\mu L$,有轻微时相改变,清晨较高,内源性糖皮质激素水平增高时则减少。故应用皮质激素时嗜酸性粒细胞减少,活动性细菌和病毒感染时常亦如此。各种病因性嗜酸性粒细胞增多时,循环中嗜酸性粒细胞因被激活而可出现形态和功能改变。有些嗜酸性粒细胞持续增多的病人,可能发生脏

器(特别是心脏)损害,如特发性嗜酸性粒细胞增多综合征时。持续性嗜酸性粒细胞增多引起这样的并发症,不仅由于嗜酸性粒细胞高度增多,肯定也与一些激活机制有关,由此促成嗜酸性粒细胞介导的组织损害,但此中详情仍未充分明了。嗜酸性粒细胞持续增多病人,应注意监测心脏病症候。

## 嗜酸性粒细胞增多的相关病变(表184-1)

### 寄生虫病

感染单细胞原虫,不会引起嗜酸性粒细胞增多,而是见于多细胞蠕虫时,但感染肠球虫即贝氏等孢子球虫(*Isospora belli*)和脆弱双核阿米巴(*Dientamoeba fragilis*)例外(第400章)。嗜酸性粒细胞增高水平,常与组织侵袭的轻重与范围平行,特别是幼虫阶段。充分局限在组织中或只限于胃肠道腔内(如蛔虫、绦虫)的感染,嗜酸性粒细胞可能并不增多。即使是严重蠕虫病如播散性类圆线虫病(disseminated strongyloidiasis;第404章)时,如同时伴有严重细菌感染,亦可使嗜酸性粒细胞增多受到抑制。分析原因不明性嗜酸性粒细胞增多症时,深入了解地域和膳食情况,对可能接触到的蠕虫甚有启迪。大便应检查虫卵和幼虫,对类圆线虫感染,应以酶联免疫吸附法检查抗原。再者,很多蠕虫类寄生虫都能引起嗜酸性粒细胞增多,但能作为诊断依据的寄生阶段,则不会在粪便中出现。因此大便检查阴性未必即能排除蠕虫引起的嗜酸性粒细胞增多,而应根据临床情况和有关病史,进行血液检查和适当活检,以诊断特异性组织或血内留置感染。如旋毛虫病、丝虫感染以及儿童的内脏幼虫移行症(visceral larva migrans)等。

### 其他感染性疾病

急性细菌和病毒性感染时的典型反应是嗜酸性粒细胞减少,但在这些病变的恢复期即可恢复正常有时还高于正常,如猩红热即有此情形。有两种真菌病可能伴有嗜酸性粒细胞增多:(1)曲霉病(aspergillosis)(第386章);(2)球孢子菌病(coccidioidomycosis)(第386章)。但前者只限变应性支气管肺曲霉病,侵袭性病变时无此现象;后者则见于原发感染后,特别是同时伴有结节性红斑(erythema nodosum)时,进行性播散性病变时亦尝有之。

**表184-1**

**伴有嗜酸性粒细胞增多的疾病**

**"变应性"疾病**
特应性及其相关病变
药物性嗜酸性粒细胞增多

**感染性疾病**
寄生虫感染(主要为蠕虫)
特异性真菌感染:变应性支气管肺曲霉病,球孢子菌病(急性有时为播散性)
其他感染——不常见(包括HIV-1及HTLV-1)

**血液和肿瘤类疾病**
嗜酸性粒细胞增多综合征
白血病
淋巴瘤,包括结节性硬化性Hodgkin病
肿瘤相关性
肥大细胞瘤

**累及特定脏器的疾病**
皮肤及皮下组织病,包括荨麻疹、大泡性类天疱疮、嗜酸性粒细胞性蜂窝织炎(Well综合征)、发作性血管水肿合并嗜酸性粒细胞增多
肺病,包括急(慢)性嗜酸性粒细胞增多性肺炎,变应性支气管肺曲霉病
胃肠病,包括嗜酸性粒细胞增多性胃肠炎
神经系统疾病(如嗜酸性粒细胞增多性脑膜炎)
风湿性疾病,特别是Churg-Strauss血管炎;嗜酸性粒细胞增多性筋膜炎
心脏病(如心内膜心肌纤维变性)
肾脏疾病(如药物性间质性肾炎,嗜酸性粒细胞增多性膀胱炎,透析)

**免疫反应**
特异性免疫缺乏病:IgE过多综合征,Omenn综合征
移植排异:肺、肾、肝

**内分泌**
肾上腺功能减低:Addison病,肾上腺出血

**其他**
粥样硬化性栓塞病
浆膜面刺激,包括腹膜透析
遗传性

HIV-1=人类免疫缺陷病毒1型;HTLV-1=人T细胞性白血病病毒1型。

### 变态反应病

变应性鼻炎和哮喘(第84章,第268章)常有嗜酸性粒细胞增多(<1500/μL)。药物超敏反应可使嗜酸性粒细胞增多而无药物热及脏器功能失常之类伴随症候。如有脏器功能失常,即应停止用药。药物

诱导的间质性肾炎（第 120 章）时，血中嗜酸性粒细胞可能增多，尿中亦可出现嗜酸性粒细胞。

## 骨髓增生性和肿瘤性病变

特发性嗜酸性粒细胞增多症（idiopathic hypereosinophilic syndrome）为一以嗜酸性粒细胞持续性生成过多为特征的骨髓增生症（myeloproliferative disease）。诊断此症的 4 项条件是：(1)嗜酸性粒细胞增多（>1500 μL）持续 6 月以上；(2)未发现可使嗜酸性粒细胞增多的寄生虫、变应及其他有关病因；(3)有脏器受累症候；(4)与其他虽常为特发性但临床表现不同的嗜酸性粒细胞增多综合征（如慢性嗜酸性粒细胞增多性肺炎）无关。不是所有长期嗜酸性粒细胞增多病人都有脏器受累，很多都取良性经过。上述诊断条件可能过于宽松，以致把一些目前尚未发现但其病程经过可能更为良性的病变，也包括进来。嗜酸性粒细胞增多病人如有血管水肿，提示预后良好，因其可能属于一种新近才被确定的复发性血管水肿合并嗜酸性粒细胞增多的临床综合征，而不致合并嗜酸性粒细胞增多性心脏病。

嗜酸性粒细胞增多综合征由于受累脏器的不同，临床症候亦颇不一。最严重同时也是较常见的并发症之一就是心内膜心肌血栓形成（endomyocardial thrombosis）和纤维化引起的心脏病。腱索的进行性纤维化损害可致二尖瓣和三尖瓣反流（第 72 章），而瓣膜关闭不全和心内膜心肌纤维化则可导致心力衰竭（第 73 章）。嗜酸性粒细胞增多综合征时的心脏受累（为此可能须做瓣膜置换术矫治），亦可见于其他已知病因的嗜酸性粒细胞增多，甚至寄生虫感染时。热带地区发现的一种病理改变与此相似的疾病：Löffler 心内膜炎及心内膜心肌纤维化，可能是过去寄生虫感染诱发嗜酸性粒细胞增多而引起的。超声心动图能发现和监测这些改变的发生。神经受累有 3 种形式：源出心脏的栓塞病，弥漫性脑病，末梢神经病特别是多发性单支神经炎即多神经炎（mononeuritis multiplex）。其他可能累及的脏器系统有皮肤、肝、脾、胃肠道和肺等。脏器受累突出的病人，如不治疗，3 年后死亡率约 75%。治疗旨在抑制嗜酸性粒细胞增多，开始可用皮质类固醇，约1/3病例可望收效。皮质类固醇治疗无效者，羟基脲（hydroxyurea）和干扰素-α 亦有效验。

嗜酸性粒细胞增多性白血病（eosinophilic leukemia）极为罕见。慢性粒细胞性白血病（第 192 章）和某些急性粒细胞性白血病亚型（第 193 章）皆可伴有嗜酸性粒细胞增多，前者还常伴有嗜碱性粒细胞增多，但急性淋巴细胞性白血病（第 193 章）时则鲜有之。Hodgkin 病（第 194 章）患者中，亦有少数血中嗜酸性粒细胞增多，有时可达很高水平。骨髓和淋巴结中嗜酸性粒细胞增多则较常见。癌症患者中，亦有少数血中嗜酸性粒细胞增多，特别是能产生黏蛋白的上皮细胞所生癌症。肥大细胞病（mastocytosis）有时亦有嗜酸性粒细胞增多（第 272 章）。

## 皮肤病

除了累及皮肤的肿瘤性损害外，还有很多皮肤病也伴有血中嗜酸性粒细胞增多，如疥疮（第 406 章）、大疱性类天疱疮（第 475 章）以及两种与妊娠有关的病变：妊娠疱疹以及瘙痒性丘疹和妊娠斑综合征。发作性血管水肿合并嗜酸性粒细胞增多时（第 269 章），每次发作即以血中嗜酸性粒细胞增多和明显血管水肿为特征，有时可因液体潴留而使体重明显增加，并可伴有发热，但较少见。皮质类固醇治疗有效。

## 肺嗜酸性粒细胞增多症

血中嗜酸性粒细胞增多时，胸水中偶亦可见嗜酸性粒细胞增多，这是外伤甚至反复胸腔穿刺放液时可能出现的非特异性反应。

## 胃肠病

嗜酸性粒细胞增多性胃肠炎（第 143 章）时，血中嗜酸性粒细胞亦常增多。溃疡性结肠炎损害中常有嗜酸性粒细胞，有时溃疡性结肠炎和 Crohn 病（第 142 章）患者血中嗜酸性粒细胞亦增多。

## 免疫性疾病

各种血管炎（第 284 章）中，只有两种是经常伴有嗜酸性粒细胞增多的，即过敏性血管炎（hypersensitive vasculitis）和变应性肉芽肿性血管炎（allergic granulomatous angiitis），后者即 Churg-Strauss 综合征，常有哮喘、嗜酸性粒细胞增多以及肺与神经受累等症候。类风湿性关节炎（第 278 章）虽亦偶有嗜酸性粒

细胞增多,但临床上实更多是药物治疗所致。胆固醇栓塞(第124章)有时伴有嗜酸性粒细胞增多和低补体血症(hypocomplementemia),从而提示还有某种继发性免疫性病变成分。有些原发性免疫缺陷综合征伴有嗜酸性粒细胞增多,包括IgE增高综合征和Omenn综合征。嗜酸性粒细胞增多性筋膜炎(eosinophilic fasciitis)时,血中嗜酸性粒细胞亦常增多。

## 其他疾病

浆膜面刺激可伴有嗜酸性粒细胞增多,这类病变包括Dressler综合征;嗜酸性粒细胞增多性胸膜渗漏;长期腹膜透析时的腹膜(有时为血中)嗜酸性粒细胞增多;腹腔照射后也可能发生嗜酸性粒细胞增多。还有两种人们熟知的似为中毒性病变,嗜酸性粒细胞增多亦甚突出,即因L-色氨酸污染所致嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合征(eosinophilia-myalgia syndrome;第463章)和更早在西班牙发生的毒油综合征(toxic oil syndrome)。不能正常产生肾上腺皮质类固醇的Addison病(第240章)以及肾上腺出血、垂体功能不全等症时,血中嗜酸性粒细胞亦可增多。

## 推荐阅读

Cools J De Angelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIPILI genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med 2003;238:1201-1204.

报道以PDGFRA和FIPILI基因融合产物酪氨酸激酶为治疗靶,以伊马替尼治疗11例特发性嗜酸性粒细胞增多综合征,9例血象恢复正常3月以上。

Weller PF. Eosinophilia and eosinophil-related disordrs. In Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al (eds). Allergy: Principles and Practice. 6th ed. St Louis: Mosby, 2003.

专著:《变应原理及临床》中有关嗜酸性粒细胞增多及其相关病变的论述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,王小磊,范懿 校)

# 卷 XV

# 肿 瘤 学

# 第 185 章

# 癌基因和抑制基因:癌症的基因控制

Edison T. Liu

## 癌基因学说和人类癌症

癌基因(oncogenes)编码的蛋白质在激活时诱发癌症。相反的,癌症抑制基因在功能受阻时才导致癌症。人们早就观察到,突变的鸡和小鼠癌基因不仅和人类癌症有关联,而且确实是致癌的原因,这就提供了第一个具体的证据,说明人类和动物的癌症遵循同样的遗传规律。而且这还导致形成一个新的癌症模型,这个模型强调,造成癌症的是本身的基因(也称为原癌基因)的突变,而不是外来的基因。认为引发癌症的基因就是平时控制正常细胞过程的基因,这个新的概念也进一步把恶性过程视为正常生物学的一部分。基因是决定细胞表型的基本原因,这也就预示着,一个癌症细胞的突变模式可以说明它的临床演变。不错,这个推论已成为事实。

## 导致癌症的多条途径:信号传导途径失常

病毒癌基因提供了第一个证据,说明内在基因可以直接导致癌症。正常的细胞基因(原癌基因〈proto-oncogenes〉,一般用前缀"c"来标志)被逆转录病毒"俘获",并且由于逆转录病毒的复制过程易出错而发生突变。其结果就成为病毒癌基因(记做 v-*onc*),它在结构上和同它对应的正常细胞基因不同,而在功能上一直处于一种生物化学激活的状态。这些早期研究的进一步延伸又显示,癌基因的前体即原癌基因,在细胞调控过程中起生化开关作用,控制由细胞外向里面核传递的信号。当这些传递链中任一成员变得持续激活起来时,原来那循序渐进、有秩序的、自外而内的信号流就被取代了,结果形成癌症的生长模式:即生长失控(unmanaged growth)。

大自然早已提供了充足的证据说明,信号途径中成员可发生致癌突变(图 185-1)。受体酪氨酸激酶如表皮生长因子受体(EGFR,在脑瘤和表皮癌症中发生突变或超量表达,其同源的逆转录癌基因为 v-*erbB*),如果用它的一个配体肿瘤坏死因子-α(TGF-α,在某些人类癌症中超量表达),刺激它时,它就通过桥连蛋白(bridging proteins)同 *ras*(其逆转录同源物为 v-H-*ras* 或 v-K-*ras*,*ras* 在 10% ~20% 的人类癌症中都有突变)发生相互作用。继而,*ras* 受鸟苷三磷酸激活蛋白(guanosine triphosphate-activating proteins;GAP,其致癌同源物为 *NF1*,即神经纤维瘤病的基因)的调控,又激活 *raf*(其逆转录同源物为 v-*raf*)而将信号传递下去。刺激 *ras/raf* 途径就会导致某些核蛋白质的加强表达,如 *jun*,*fos*,*myc*(其逆转录同源物分别为 v-*jun*,v-*fos* 和 v-*myc*;*c-myc* 在淋巴系恶性肿瘤中是突变的或重排的,在乳腺癌中则是扩增的),其中一些蛋白质可引发其他基因的表达(称为转录因子〈transcription factor〉)。因此,在这信号转导途径中的每一个中继节点都是一个潜在的发生致癌转变的部位。转化过程的复杂性还因为存在有多道平行信号途径而进一步加剧,这些途径在选择作用对象时很不严格。例如受体酪氨酸激酶 HER-2 既可

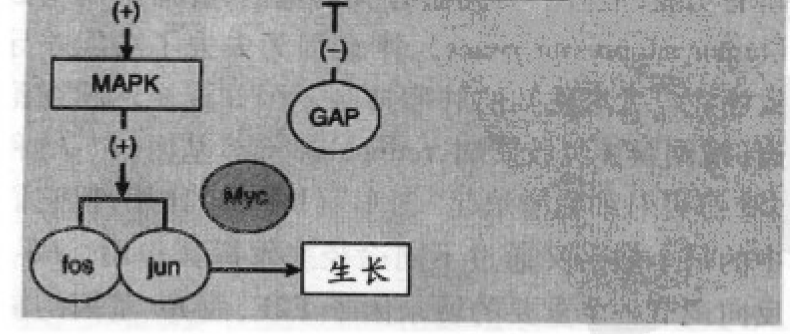



**图 185-1** 促使生长的显性癌基因。

以同自己也可以同相关的受体酪氨酸激酶如 EGFR、HER-3、HER-4 等形成二聚体。通过杂二聚化的激活,这个信号流中 RAS 途径才被启用。因此癌基因途径中的基因成员在人类癌症发生中起重要作用。

## 错误的时间和错误的地点

在人类癌症中,原癌基因的突变导致功能改变。但是,另一致癌途径就是正常的结构基因的不适当表达。有几个转录因子就属于这个范畴:*myc*,*tal-1/SCL*,*lyl-1*,*Ttg-1*,*Ttg-2*。这些致癌蛋白和正常蛋白在结构上并没有分别,但不是在细胞周期中表达的时间不对,就是表达在错误的组织中。*myc* 在一切细胞中都表达,并在细胞分裂和分化中起作用。在 Burkitt 淋巴瘤和 B 细胞急性原始淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia;ALL)中,由于 t(8;14)(q24;q32)易位致使 *myc* 被激活,而导致对 *myc* 转录的精确调控的丧失。其结果就是,在含 *myc* 的转基因小鼠的淋巴组织中,前 B 细胞区室扩展,最后导致出现单克隆的淋巴恶性肿瘤。与 *myc* 不同,上述几种中其他各种(*tal-1/SCL*,*lyl-1*,*Ttg-1*,*Ttg-2*)都和 T 细胞 ALL 有关。在这后一组中,致癌是因为它们表达在不适当的细胞类型中了:*tal-1* 正常是在红细胞和髓细胞前体中表达,而不是在 T 细胞中;*lyl-1* 正常只表达在髓细胞和 B 淋巴细胞中;而 *Ttg-2* 转录本只见于肝脏、脾脏和肾脏而不见于活化 T 细胞中。*Ttg-1* 是个例外,它是个同神经组织有关的转录因子,在正常 T 细胞中只有低度表达;但在伴有 t(*11*;*14*)易位 T 细胞白血病中,*Ttg-1* RNA 却异常地高。在上述每种情况里,一个转录因子的不适当表达都起到分子开关(molecular switch)的作用,引发一个恶性肿瘤。

## 抑制的解除

人们找到原癌基因是由于在基因突变后获得了新的功能,但另一类同癌有关的基因,肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes),则是因为失去了功能才导致癌症。大家熟知的肿瘤抑制基因如成视网膜细胞瘤(视网膜神经胶质瘤,retinoblastoma)基因(*Rb-1*)和 *p53* 都可对细胞增殖起"刹车"(brakes)作用,但它们中的每个似乎又通过不同途径来发挥其作用。*Rb*-1 反向调节一个重要的转录因子 E2F,而 *Rb* 基因的缺失(如见于先天性视网膜细胞瘤)或其蛋白质产物被隔离(如同时存在腺病毒 E1A 蛋白或人类乳头瘤病毒蛋白质 E7 时)则解除了对 E2F 的抑制。*p53* 则可加强 *p21/CIP1* 的表达,而后者是调节细胞周期的激酶即细胞周期蛋白(cyclin)依赖性激酶(CDK)的强有力的抑制剂。推动细胞周期进行就需要激活这些 CDK,而 CDK 抑制剂则阻止这个过程。*p53* 的丧失以及 *p53* 促进 *p21/CIP1* 表达的作用的丧失,就造成细胞周期的运行失控(图 185-2)。人类癌症中最常见的是破坏 *p53* 基因功能的突变,约见于 50% 以上病例,转基因小鼠种系和 Li-Fraumeni 综合征患者可因 *p53* 突变而对很多癌症易感。这些情况说明 *p53* 在保持无癌状态上的重要作用。如 MDM2 就是与 *p53* 结合并促使 *p53* 降解的蛋白。*p53* 诱导 MDM2 表达,而 *p53* 也是通过对 *MDM2* 的诱导而使自己受到抑制的。人类肿瘤中 15% 的 *MDM2* 超量表达或扩增,这也相当于 *p53* 的丧失。

在癌症易感综合征(cancer predisposition syndrome)如先天性成视网膜细胞瘤(*Rb*-1)和 Li-Fraumeni 综合征(*p53*)中查出种系突变,这就说明了 *Rb* 和 *p53* 两者都同癌症的发生有关。和转化性癌基因一样,只存在一个单一的异常肿瘤抑制性等位基因是不足以形成癌症的;还需要其他遗传座位上出现损害。例如某些细胞需要其中的 *Rb* 和 *p53* 都失活才能变成可永续分裂,而这是细胞转化的第一步。人类乳头状瘤病毒(HPV)是一种 DNA 病毒,可致宫颈、肛门和阴茎癌,它通过病毒蛋白质 E6 和 E7 同 *Rb* 和 p53 的结合而抑制它们。致癌原是通过基因突变使之失活,而 HPV 则通过生物化学方法达到同样的目的。在结肠癌症,除了 p53 的突变外,也常伴有其他遗传损害

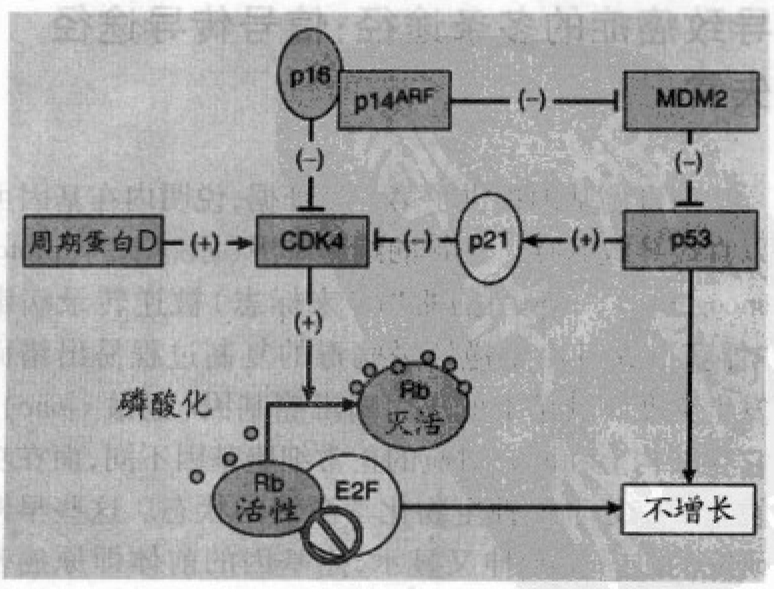



**图 185-2 与控制细胞周期有关的癌基因。重点表示人类癌症时的基因突变。*Rb*,*p16*,*p14*$^{ARF}$ 缺失或突变使功能受到破坏,而 MDM2 和周期蛋白 D 则为增强作用。**

才能形成侵袭性癌症,这包括:同细胞骨骼有关的基因(家族性腺瘤息肉症的 *APC* 基因),同信号传递有关的基因(*ras*)和同细胞粘连有关的基因(结肠癌的 *DCC* 基因)。

如果把肿瘤抑制基因理解为任何失去功能就可以促使癌症进展的基因,那么就可以搞出一套分子功能分类,把重点放在细胞控制上。其中一个范畴就包括 CDK 的抑制因子。CDK 是控制细胞周期运转的激酶。它们本身又受一些蛋白质激活因子(称细胞周期蛋白)和抑制因子(称 CDK 抑制因子)的控制。CDK 抑制因子如 *p16*、*p17*、*p57* 的未能表达见于多种癌症,包括肺、头颈、乳腺、胰腺等癌和黑色素瘤(melanoma)。在大多数原发性恶性黑色素瘤查到 p16 的两个等位基因都丢失了,这就导致后来在家族性黑色素瘤和某些家族性胰腺癌综合征中发现的 $p16^{INK4A}$ 失活性组成性突变。因此,CDK 抑制因子如 $p16^{INK4A}$ 的功能是调节细胞增殖从而维持正常的细胞表型,而取消抑制功能就导致癌症发生。$p16^{INK4A}$ 的情况再次说明了,我们应该把癌症遗传学放在信号传递的背景下来考察。*Rb* 的功能也是抑制细胞增殖。从生物化学上讲,*Rb* 的功能受 CDK4 磷酸化作用的抑制。细胞周期蛋白 D 激活 CDK4,后者是使 Rb 磷酸化的激酶。而 Rb 磷酸化就使它固有的生长抑制功能受到压制,致使细胞增生。$p16^{INK4A}$ 阻断 CDK4 依赖性 Rb 磷酸化,而使 $p16^{INK4A}$ 发生失活性突变,这样周期蛋白 D/CDK4 复合体就能使 Rb 磷酸化,从而摆脱对细胞周期推进的抑制(图 185-2)。

在 $p16^{INK4A}$ 基因内还有另一个基因,它的蛋白产物 $p14^{ARF}$ 用的是不同的读框(reading frame)。$p14^{ARF}$ 和 $p16^{INK4A}$ 虽然是从 DNA 重合节段转录,但是它的蛋白产物是互异的。很饶兴味的是,$p14^{ARF}$ 像 $p16^{INK4A}$ 一样,也与细胞生长的控制相关,即在生化上阻断 MDM2 对 *p53* 的负性调节作用。因此淋巴瘤和白血病时 $p14^{ARF}$ 和残缺可使 MDM2 强化,而对 *p53* 则为功能性缺失。很多肿瘤都已发现是整个 *p16* 位点的纯合子缺失。这种缺失在遗传学上就是导致 $p16^{INK4A}$ 和 $p16^{ARF}$ 的同时缺失,终使 *p53* 和 *Rb* 通过各自途径丧失功能。因此这种单个缺失是使细胞衰老的两个"卫士"失活,即 *p53* 和 *Rb*,这与遗传学上 HPV 通过生化途径对 E6 和 E7 癌蛋白的作用真是如出一辙。总括来说,*Rb*,CDK4,细胞周期蛋白 D,$p16^{INK4A}$,$p14^{ARF}$ 等,在细胞层面上都是信号传输的"中继站"(relay stations),调节细胞周期中的 $G_1$ 部分。*Rb* 和 $p16^{ARF}$ 缺失,CDK4 通过突变的活化,MDM2 扩增,以及细胞周期蛋白 D 扩增或超量表达等,都已在人类癌症中发现(图 185-2)。

## 细胞死亡受阻和衰老回避

癌症细胞的积累,除了由于细胞繁殖的增加,还可以是因为细胞死亡的减少。目前的证据启示,癌症转化过程常伴有程序性细胞死亡(programmed cell death)(凋亡,apoptosis)机制失活的现象。某些细胞事件,如通过细胞因子启动(如肿瘤坏死因子,或白细胞介素的撤除)或 DNA 的损坏,都可以触发一系列级联事件,最后激活细胞内的蛋白酶。其结果是细胞成分(包括蛋白质和 DNA)的受控分解,最后导致细胞死亡。这些事件的核心就是对线粒体外膜通透性的诱导作用,使得某些线粒体内容物(主要如细胞色素 C〈cytochrome C〉)被不适当地流失到胞质中,由此激活凋亡性蛋白水解酶活化因子-1(apoptotic protease activating fator-1;Apaf-1),而使半胱氨酸蛋白酶族①中的特定成员被激活。细胞对这个过程进行了精确的控制,使用了一些冗余的系统来诱发或是阻断凋亡,而在癌症发生过程和治疗过程中就是其中一些控制开关受到了影响。

最能说明癌基因可以影响凋亡过程的事例就是 *bcl-2*,*bcl-2* 是个重要的癌基因,常见于伴有 t(14q;18q)易位的滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma)病人。超量表达时或表达不适当时,*bcl-2* 阻断凋亡,而在淋巴瘤,*bcl-2* 受到微扰可能是最早的致癌变化,它延长了这易于积累遗传突变的细胞的生命。在实验性淋巴瘤,*bcl-2* 并不直接致癌,但它却允许细胞能以活下去,随后发生突变,包括重排到 *c-myc* 上,造成淋巴瘤的加速进展。这个 *bcl-2/myc* 交互作用说明了另一个癌基因作用的原理:必须有一个以上的癌症基因受到微扰才能出现恶性变。近年来还查出其他同 *bcl-2* 有关的蛋白质,它们都能够相互作用形成同源二聚体或异源二聚体:*bcl-XL* 和 *bcl-2* 一样,也是抗凋亡的;不过 *bax*、*bak*、*bcl-XS* 和 BAD 超量表达时,却能诱发凋亡。现在认为:*bel* 蛋白族是线粒体外膜通透性的最重要调节物:抗凋亡成员如 *bcl-2* 和 $bcl\text{-}X_L$ 封闭线粒体膜通透性,而促凋亡性成员如 *bak* 和 *bax* 则是增加这种通透性,从而促使细胞色素 c 的释出。因此,相

---

①caspase family,与细胞凋亡有关的细胞内一系列蛋白酶。"c"指半胱氨酶水解功能,"aspase"为切断天冬氨酸末端的功能。
——校者

似结构的抗凋亡和促凋亡因子之间的比例就决定了触发凋亡的“调定点”(set point)(图 185-3)。值得注意的是,这个调定点还同病人对放疗和化疗的反应有关。

再后,又发现生长因子受体和其他表面信号分子同凋亡的控制直接有关。许多受体激酶系统如血小板源性生长因子(PDGFR)、胰岛素样生长因子受体(IGFR)和 *met* 募集和激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI 3-激酶)。现知,PI 3-激酶可激活 *Akt* 蛋白激酶,而 *Akt* 则可通过本身的磷酸化和 BAD 的失活而使细胞得以存活;BAD 是一个同 *bcl-2* 有关的、可促进细胞死亡的蛋白质。因此人们预计,通过某些配体与受体相互作用(IGF 水平增高与乳腺及前列腺癌风险相关)或基因扩增(*akt* 扩增见于某些卵巢癌时)有明显抗凋亡作用,并可能涉及对癌症的诱导作用。

由基因引起的 Cowden 综合征就是 PI 3-激酶/AKT 途径与癌诱导直接相关的例证。Cowden 综合征的特征是胃肠错构瘤(hamartomas),皮肤毛膜瘤(毛外根鞘瘤)(trichilemmomas),甲状腺和乳腺癌发生风险增加(分别为 3% ~10% 和 25% ~50%),以及子宫平滑肌瘤等。引起此综合征的基因已标定在 10q23,并已发现为 *PTEN/MMAC*。很饶兴味的是 PTEN 的功能,作为多功能磷酸酶,能使酪氨酸和丝氨酸残基的磷酸基脱除(故能拮抗癌基因激酶的作用),也能对磷脂酰肌醇 3,4,5 – 三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate)发挥这样的作用。但主要功能则是废弃 PI 3 – 激酶/AKT 途径,而使促凋亡状态提高。因此,Cowden 综合征时出现的 *PTNE* 灭活性突变,可使细胞对凋亡信号更具抗性。人工引起 PTEN 互补 DNA 的正常副本,可使已建立的癌细胞系生长减慢,并诱导细胞扩散。不仅如此,PTEN 等位基因有一破坏的小鼠,发生淋巴瘤、畸胎癌(teratocarcinoma)以及肝和前列腺癌的风险增高。因此 PTEN 是符合肿瘤抑制物的典型定义的。

PTEN 作用的最重要生化影响是废除 PT 3′ – 激酶/AKT 途径。具体说来,就是 *PTEN* 突变与 AKT 活力增高有关。AKT 促使 BCL2 促凋亡同系物 BAD 磷酸化和灭活,就与抗凋亡通路相交,而使凋亡受到封阻。因此 *PTEN* 突变可能是由于阻断 SAD 蛋白活力而使细胞对死亡信号更具抗性(图 185-3)。虽然种系 *PTEN* 突变只在较少病变中起作用,但导致 PTEN 功能丧失的体细胞突变,则可见于很多散发性癌症,如高度神经胶质瘤(gliomas),甲状腺癌,子宫内膜癌等,与胃肠、乳腺和前列腺等癌也偶有关联。现在还不清楚,为什么有些肿瘤(如淋巴瘤)是直接改变 *bcl-2* 来调节凋亡能力,而有些肿瘤主要是以备择途径来达到这一目的(如 Cowden 综合征时)。再者,Cowden 综合征病人尽管生化通路已经开通,但他们发生淋巴瘤的并不更多,这也提示信号传导网络上情况复杂,不能在生化上作出明显区分。不过这里的原则是,正常细胞有自己一套控制自杀的机制:当一个细胞的突变负荷达到某一个关键值时,自我毁灭的过程就被启动了。不过,当一些遗传特性异常的细胞没被清除反而得以增殖时,其中的重要癌症基因就可以积累突变。

第二个显示出来的原则是,许多能使细胞转化并诱导反常生长的常见癌基因也有促进凋亡的功能。例如 *myc* 可转化大鼠成纤维细胞;不过,当细胞遭受应激时,如缺乏血清供应或同时接触某些化疗制剂,*myc* 却可引发同一细胞的死亡。活化的 *ras* 癌基因,对于可无限分裂的细胞系来讲本是强有力的转化基因,但在类似的应激状况下也可引发凋亡。同一蛋白质而具有这样完全相反的生物功能(生长和死亡)的特性,即所谓**拮抗多效性**(antagonistic pleotropy),并被认为是机体通过单个基因防止增生失控情况(如癌症)的机制。*ras* 和 *myc* 蛋白都能诱导 $p14^{ARF}$,后者

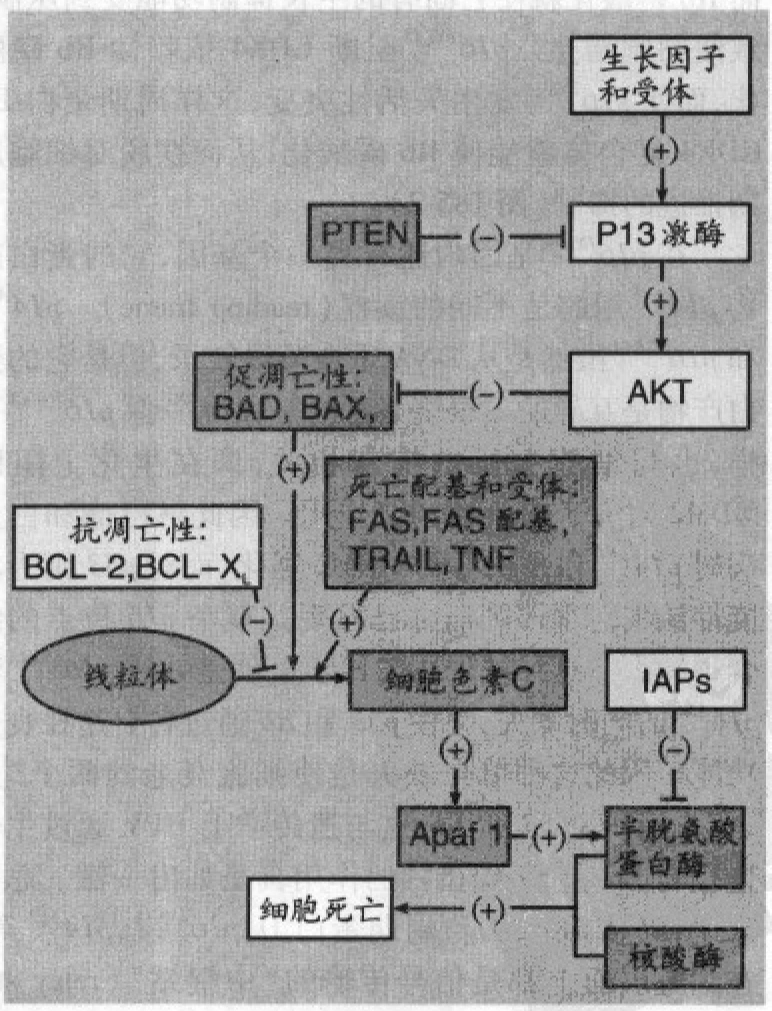



**图 185-3** 与细胞凋亡有关的基因。图中深色为促凋亡性,其他为抗凋亡性。

阻断 MDM2 作用,即可使正常 *p53* 活力增强。但是如把 *myc* 和 *ras* 同时引入鼠原代成纤维细胞,就能避开拮抗多效性,发生确凿无疑的转化。后来研究 *myc* 导致发生凋亡所必需的生化成分时,就发现 *bcl-2* 的超量表达或有 IGF-1 特异性激活胰岛素样因子受体(IGFR)时就可阻断 *myc* 诱发的凋亡。综合这些情况看,癌基因既可引发生长又可引发死亡,而调节这些合作的途径(如 *bcl-2*、*ras* 和 IGFR 等)就可能把其间的平衡调得趋向恶变。这些情况引出这样一个可能性:转化并不是癌基因活化的不可避免的后果,而如果用生化方法调节促凋亡信号有可能在突变细胞还没有变成癌症之前就将其清除或加强它们对治疗的反应。

癌细胞与其正常对应细胞(normal conterpart)的根本差别在于它的无限增殖性表型即对细胞衰老的回避。正常细胞可以增殖约 50~60 次(分裂),以后就失去复制能力而死亡。癌细胞则不是这样,可以无限倍增。两个重要肿瘤抑制基因同时被破坏,在激起细胞的无限增殖性能上,似乎是至关重要的,即 *Rb* 和 *p53*。癌基因病毒如 HPV 就是以其促使 *Rb* 和 *p53* 在生化上降解的能力而使细胞转化的。但是这种无限复制能力的根本机制则是保持染色体终端即端粒(telomeres)的完好性。

所有染色体终端都是由称为端粒的由 6 个碱基对构成的无数短重复序列构成的。现在知道每个复制周期中,染色体端都要缩短约 100 碱基对,这是由于 DNA 多聚酶不能对染色体整个 3′端完全复制所致。因此正常细胞每次分裂后,染色体都会缩短,直到通过融合达到某一关键长度时,染色体就不再能保持自己的完好性了。其结果就是导致染色体融合和细胞遗传学损害的其他迹象的出现,触发遇难信号(如 *p53*)而使细胞死亡。但是所有癌细胞都能避开这种衰老的核心机制,始终在生化上保持端粒的长度。绝大多数都是通过启动一种称为端粒(末端转移)酶(telomerase)的酶复合体来实现的,即在染色体端补回端粒序列,恢复端粒长度。正常细胞没有端粒酶活力显示,而有无限复制能力的细胞、干细胞和癌细胞则有此酶活力。把端粒酶人工引入正常细胞,衰老即被废除,细胞显示出无限复制能力。体外试验对正常人成纤维细胞只要同时引入最低 3 项遗传事件,即上调端粒酶,激活 *ras*,灭活 *Rb* 和 *p53*,也能达到这样的目的。当人们发现以遗传工程技术破坏小鼠端粒活力后,就出现进行性染色体畸变(progressive chromosomal aberrations)并对癌的发生易感,端粒酶在癌发生中的作用也被证实了。可见年龄增长和衰老的关键基因与癌症诱导是密切相关的。

## 遗传稳定性和修复的异常

癌症细胞的一个特征就是,它有内在的能力,能以发生遗传突变和维持遗传突变。正常细胞则不仅能发现 DNA 损坏并加以修复,而且还可以通过自杀机制如凋亡来阻止充满突变的子代细胞传播下去。虽然 DNA 修复机制的缺陷,如见于着色性干皮病(xeroderma pigmentosum)和毛细血管扩张性运动失调(ataxia telangiectasia)等罕见病的缺陷,可增加癌症的风险。现在知道,保持基因完整性上的改变,是常见上皮性肿瘤的病因,而且也是癌症的必有特征之一。遗传性非息肉病性结肠癌(HNPCC)是一个遗传性综合征,发生结肠癌的风险增高但不伴有息肉病。此外,患者发生子宫内膜癌的风险很高。人们还发现,患者对 DNA 错配的修复存在有缺陷:在肿瘤中可找到二核苷酸重复序列的增多或减少(称为微卫星不稳定性,microsatellite instability)。虽然在癌症细胞中 DNA 突变并不少见,但这种异常是一特种修复缺陷的特征,过去主要在细菌和真菌中研究过。当 DNA 双螺旋中因错掺、核苷酸损坏或遗传重组而出现错误配对时,细胞就利用一套错配修复(MMR)系统来找出错配并加以切除。在哺乳动物,这个识别过程是由 *MSH2*、*MSH3*、*MSH6*、*MLH1*、*PMS1* 和 *PMS2* 等基因的蛋白质产物来完成的。*HNPCC* 患者主要是 *MSH2* 和 *MLH1* 发生了突变,不过有一小部分 HNPCC 病人在其他部位也有突变。在小鼠经基因工程手段去除 *MSH2*、*MLH1*、*PMS1* 和 *PMS2* 的实验,也已证实 *MMR* 基因突变可以导致癌症。这些动物具高风险,可发生造血系统的恶性变以及肠道的腺癌和腺瘤(第 200 章)。在人类这种分子缺陷的临床后果就是出现一种结肠癌,它和一般散发病例不同,它们较少有 *ras* 和 *p53* 的突变和等位基因的丢失。再者,HNPCC 病人的结肠癌比散发者的预后似乎要好。以上情况提示癌症的遗传学起点来自癌发生的不同途径,由此引起的结果也是不同的。

以乳腺癌来说,积累的证据表明 DNA 修复缺陷是主要发病因素。*BRCA1* 和 *BRCA2* 就是两个一旦在种系中发生失活性突变,就会使乳腺癌和卵巢癌(第 204,205 章)发生风险剧增的基因。在确凿的遗传性乳腺癌病例中,约 50% 带有 *BRCA1* 和 *BRCA2* 突变基因。虽然 *BRCA1* 和 *BRCA2* 寓于不同染色体,氨基酸

序列的相关性也不大,但它们的主要功能都是 DNA 修复,特别是对断损 DNA 的再接合(rejoining)。已经发现 *BRCA1* 和 *BRCA2* 与涉及 DNA 修复的其他蛋白如 p53 和 RAD51 有关,甚至能在 DNA 损伤因素(图 185-4)作用下,使 p53 转录活力增强。不仅如此,*BRCA1* 或 *BRCA2* 基因破坏的组织,对辐射的敏感性也增高,修复过程中还易发生与 DNA 非常规重组(illegitimate recombination)有关的染色体畸变。其他与 DNA 修复有关的基因,也都与乳腺癌的易感性有关。种系 *p53*(Li-Fraumeni 综合征)携带者,发生乳腺癌的风险增高。在 DNA 损害的影响下,细胞周期关卡激酶(checkpoint kinase)CHEK2 使 BRCA1 和 p53 磷酸化,估计会使其功能增强。*BRCA1* 和 *BRCA2* 突变的家族性乳腺癌病例中,发现 *CHEK2* 失活性突变的已达 6%,常以 Li-Fraumeni 综合征表型出现。综上所述,人类乳腺癌发生的主要机制看来是 DNA 修复畸变和不能通过凋亡来清除受到损害的细胞(PTEN,见前文),而不是增殖动力过强。

## 癌基因作为发病的起源:癌发生的分子途径

某些癌基因同特定的癌症密切相关,说明它们可能就是病因。慢性髓细胞白血病(CML)的特征是,出现了一个基因重排,把第 22 染色体上 *bcr* 基因起始部分与第 9 染色体上的 *abl* 原癌基因并列起来。结果产生的 *bcr-abl* 杂交蛋白质激活 *abl* 的酪氨酸激酶活性,而在动物模型中,已证实这可直接导致 CML(第 192 章)。有意思的是,有 10% ~25% 的新发生的 ALL 也有同样的 t(9;22)易位,只是易位发生的部位有些不同,结果产生一个较小的、具有较强生化活性的杂交 *bcr-abl* 癌蛋白。因此,不仅 *bcr-abl* 可以诱发一个特定的血液病 CML,而且同一个异常蛋白质仅仅有轻微的改变就导致一个不同的临床相,ALL。癌基因和癌症间存在特异联系的另一个例子就是 t(15;17)易位,这只见于急性前髓细胞白血病(APL);它造成视黄酸受体 α (RARA)和一个转录因子 PML 之间的异常融合。这个异常蛋白质不曾见于任何其他癌症。最后,*bcl-2* 座位的重排和涉及 *myc* 癌基因的易位只见于淋巴瘤。

在实体肿瘤中,*ret* 癌基因的微扰现象只见于癌症,而这个受体酪氨酸激酶的种系突变则导致可遗传的多发性内分泌腺瘤(MEN2)综合征(嗜铬细胞瘤,甲状腺髓样癌,甲状旁腺肿瘤)以及比较局限的家族性甲状腺髓样癌综合征。种系的 APC 突变主要造成结肠直肠癌,而组成型的 *BRCA1* 和 *BRCA2* 的突变,则主要造成乳腺和卵巢的癌症。这种某些基因的参与和特定癌症的诱发之间的近乎专一的关系,说明这些基因起一种"看门人"的作用。虽然其确切的机制还不清楚,但这看门基因却起着在某些组织中维持非癌症表型的作用。

癌基因和癌症之间联系不那么专一的情况更常见,但这也有助于查清癌症进展的途径。*HER-2* 基因的超量表达或扩增见于 20% ~30% 的侵袭性乳腺癌,并伴有较坏的预后(第 204 章)。观察个别病人中原位癌、侵袭性癌和癌播散 3 种情况中 *HER-2* 状态的一致性,显示在乳腺癌发生的早期就在 *HER-2* 座位发生微扰,而这也就决定了肿瘤发生的特定发展路线。在其他癌症也发现类似的情况:*p53* 突变只见于不是由致癌性乳头状瘤病毒(HPV)诱发的宫颈癌症;而由 HPV 诱发的宫颈癌,*p53* 蛋白已被病毒蛋白 E2 生化灭活,即由它代替了基因突变。Ras 突变见于 20% 的新发生的急性髓细胞白血病,但在 CML(不论是慢性还是未成熟细胞阶段)或 APL 中非常罕见。由某一个基因启动并不仅只决定了一条特殊的分子发展途径,而且决定了某些肿瘤的特征。*Bcr-abl* 阳性的 ALL 就易于早期复发,而成人 ALL 较儿童 All 的预后较坏也可能同它有关(在成年病人中有 25% ~40% 可见 *bcr-abl* 重排,而在儿童病人中只有 5% 是 *bcr-abl* 阳性)。*HER-2* 的超量表达或扩增常见于乳腺腺管癌而罕见于乳腺小叶癌。在儿童成神经纤维瘤,*N-myc* 一直是指示不良预后的最强有力的指标。因

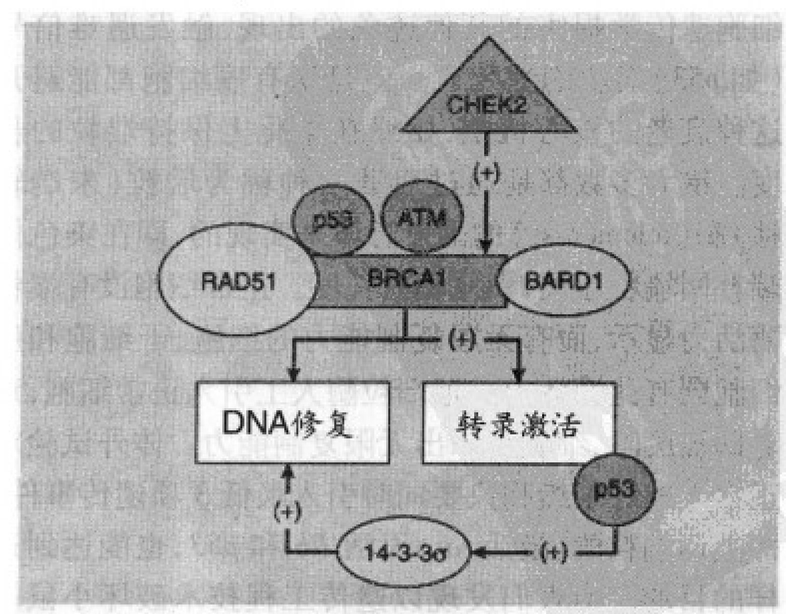



**图 185-4** *BRCA1* 与 DNA 修复和转录机构的相互联系。重点突出已在人类癌症中发现的基因突变。

此,致癌突变不仅可用于诊断癌症,还可用于判断预后。

## 各条途径殊途同归:对癌症的统一解释

同恶性肿瘤有关的癌基因众多,这正说明致癌过程的复杂性。但是,对这些癌基因所采用的生化途径进行剖析,却发现了许多交互作用,通过这些交互作用可以把人类肿瘤生物学观察到的经验数据统一起来。一个例子见于 *ras*。GAP 可以下调 *ras* 的活性,而致癌性 *ras* 则对 GAP 的作用呈现抗性,这启示凡是消除 GAP 对 *ras* 抑制作用的突变都可能促进癌症的发生。虽然还没有发现 *ras*-GAP 的异常,但同先天性神经纤维瘤病有关的基因 *NF1*,从结构上讲,就是一个激活 GTP 酶的蛋白质,而且在功能上它同 *ras* 相互作用。在神经纤维瘤病(neurofibromatosis)中,*NF1* 的突变阻断它下调 *ras* 的能力。*ras* 和 *NF1* 之间的生化相互作用,在临床上就表现为一型特殊的白血病。在成人急性髓性白血病(AML)中常见 *ras* 的突变,而流行学和分子生物学资料都支持 *ras* 在髓性白血病的发病上起一定的作用。值得注意的是,患神经纤维瘤病的儿童更易发生性综合征,而这个综合征常发展为 AML。因此,这个生化途径就预示了它的临床转归。

以 von Hippel-Lindau 病(VHL)为例(第 459 章),就可以说明分子途径如何可以解释一个病的某些表现。这病是个遗传病,其特征包括肾细胞癌、视网膜和小脑的成血管细胞瘤(hemangioblastomas)、胰腺囊肿、嗜铬细胞瘤和内淋巴囊肿瘤(endolymphatic sac tumors)。连锁分析使我们找到 *VHL* 基因是本病的病因,也是大多数散发肾细胞癌中见到的 3p 缺失中的重要基因。许多 VHL 肿瘤,特别是肾细胞癌和视网膜和小脑的成血管细胞瘤,都是富含血管的肿瘤。这个发现特别有意义,因为现在认为 VHL 的蛋白产物参与细胞 mRNA 的转录调节,特别是在缺氧应激状态下产生的 mRNA:完整的 VHL 蛋白会减少某些基因的 RNA 转录本的稳定性,而这些基因编码的蛋白正包括血管生成因子如血管内皮生长因子(VEGF)和红细胞生成素(EPO)。见于遗传性和散发性肾细胞癌两者的 *VHL* 突变,常常导致产生高水平的 VEGF 和 EPO。这水平的升高可以解释肾细胞癌富含血管的特性和为什么在 von Hippel-Lindau 病中会长出血管性肿瘤如成血管细胞瘤(由于 VEGF)以及为什么在肾细胞癌中红细胞体积会增高(与 EPO 有关)。

在分析胃肠癌发生的 TGF-β 途径中,发现了致癌过程汇合的比较突出的例证。很久以来人们就已了解到:肽因子 TGF-β 能抑制肿瘤形成,肿瘤发展与对 TGF-β 的反应丧失有关。现在看来这种反应缺失是由于Ⅱ型 TGF-β 受体破坏。TGF-β 作用是使相关Ⅰ型和Ⅱ型受体(TGFβRⅠ和 TGFβRⅡ)杂二聚化(heterodimerizing),使得Ⅰ型受体磷酸化,进入下游途径(见后文)。很多肿瘤(特别是结肠直肠癌)产生无激酶活力的截短 TGF-β 受体蛋白基因内,有一短段聚腺嘌呤发生移码突变(frameshift mutations)。有趣的是,这种移码突变最常见于 MMR 异常的癌症(如 HNPCC 时)。这是由于在 DNA 的正常复制过程中,在复制这些 DNA 重复短段时发生了错误,使得阅读 DNA 时聚合酶像是"不在其位"(lost its place)。这些失误要由 MMR 系统来校正,而 HNPCC 病人则有此缺陷。从结肠腺瘤转化为恶性癌时发生的 TGFβRⅡ基因突变,就是控制癌发生过程中 TGF-β 的生物点(图 185-5)。由于这种相关性极为特异,因此 TGFβRⅡ的这种突变几乎可以看作 MMR 畸变的同义语。

TGF-β 信号传导途径需活化受体胞质 SMAD 蛋白的衔接和磷酸化。活化 SMAD 使 SMAD1 与 SMAD4 形成杂二聚体,进入核内,与 DNA 结合蛋白相互作用,诱导 TGF-β 反应性基因的转录。这种序

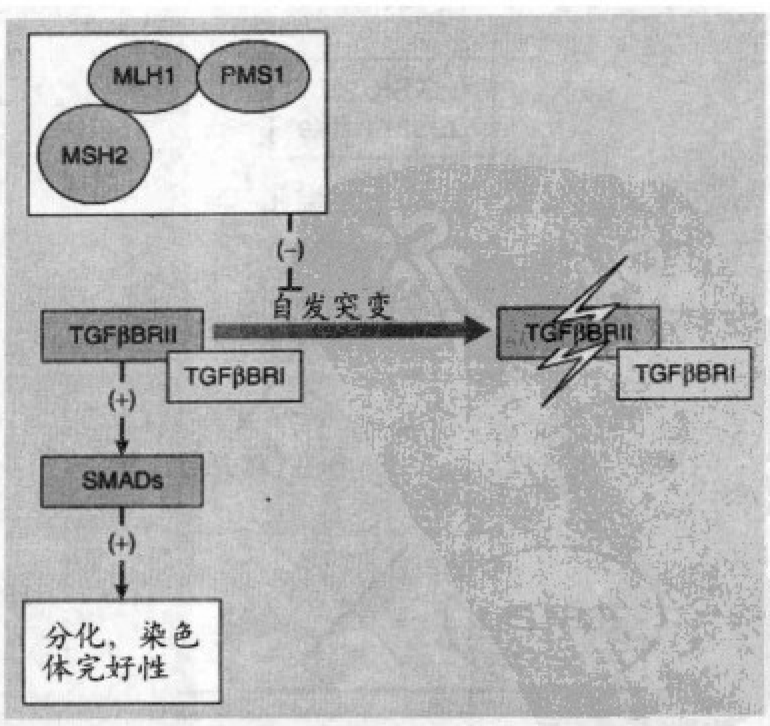



**图 185-5** 错配修复机制和 TGF-β 受体的肿瘤抑制作用。重点突出人类癌症中的基因突变。

列的重要性就表现在:作为信号传导途径必需组分的*SMAD4*,在人类胰腺癌中约50%发现已有破坏,胃、乳腺、卵巢和前列腺癌也是如此,但为数较少。可见单是TGF-β途径,就有3个对人类癌症发生有明显影响的节点,即MMR,TGFβRⅡ,SMAD4。

## 果蝇和人类癌症

生物医学的进展显示:对于一些表面无关的领域和生物系统,通过相关基因的研究却发现了其中共同遵守的原理。这个原理就是:任何生化开关都可以被用来控制致癌过程。人们观察到,许多癌基因原来在黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)中却是控制多种系统的发育的基因开关。

正如一切癌基因一样,这些非致癌的对应结构,这些原癌基因,原来是控制正常细胞功能的开关。在果蝇中,在发育过程中躯体的分节是由一系列称为同源异型框(HOM)的基因的有序表达来实现的。在一种称为触角足畸形(antennapedia)的同源异型突变中就发现了这样分子"开关"的异常,在这种畸形中原来应该生触角的部位却长出了腿。在人类与之对应的是*HOX*基因,在人类的39个*HOX*基因中有22个都表达在造血祖细胞的不同亚群中,负责调节造血分化。正如我们可以估计到的一样,一部分*HOX*基因的异常就见于白血病:如发生t(7;11)易位时就产生了HOXA9-NUP98融合转录本,而在发生t(10q;14q)易位时就激活了*HOX11*基因。值得注意的是,在果蝇中同HOM交互作用或控制它表达的基因,也时常同特定的人类白血病有关。AML-M2的t(8;21)(q22;q22)中易位的基因就包括*AML1*基因(现称*RUNX1*),*AML1*基因同果蝇中的配对基因*runt*相对应,而后者在一定的阶段和部位发挥作用来调节HOM基因特定模式的表达。

*RUNX1*与白血病的发生有关,还从以下事实中得到支持,即遗传性*RUNX1*基因种系突变能引起血小板减少和急性粒型白血病。正常*RUNX1*与称为CBFβ的蛋白配偶体结合,发挥其作为转录因子的生理功能。具体说来,就是CBFβ使*RUNX1/AML1*作用大为增强,以诱导基因表达。值得注意的是,CBFβ与有嗜酸粒细胞增多的白血病有关,可因*inv*(16)易位而产生融合蛋白(CBFβ-MYHII)。*AML1/RUNX1*和*CBFβ*易位产生的融合蛋白,对正常*RUNX1-CBFβ*转录复制都起显性抑制物作用,而抑制正常*RUNX1-CBFβ*转录框的生物学结果就是对血细胞生成分化的阻滞。但是白血病无论对*AML1/RUNX1*还是*CBFβ*易位的临床效应都很高。因此生化途径上的相关性似能预见到有关临床特征,这也是生化途径上临床趋同性的一例。进一步研究还已证明其他

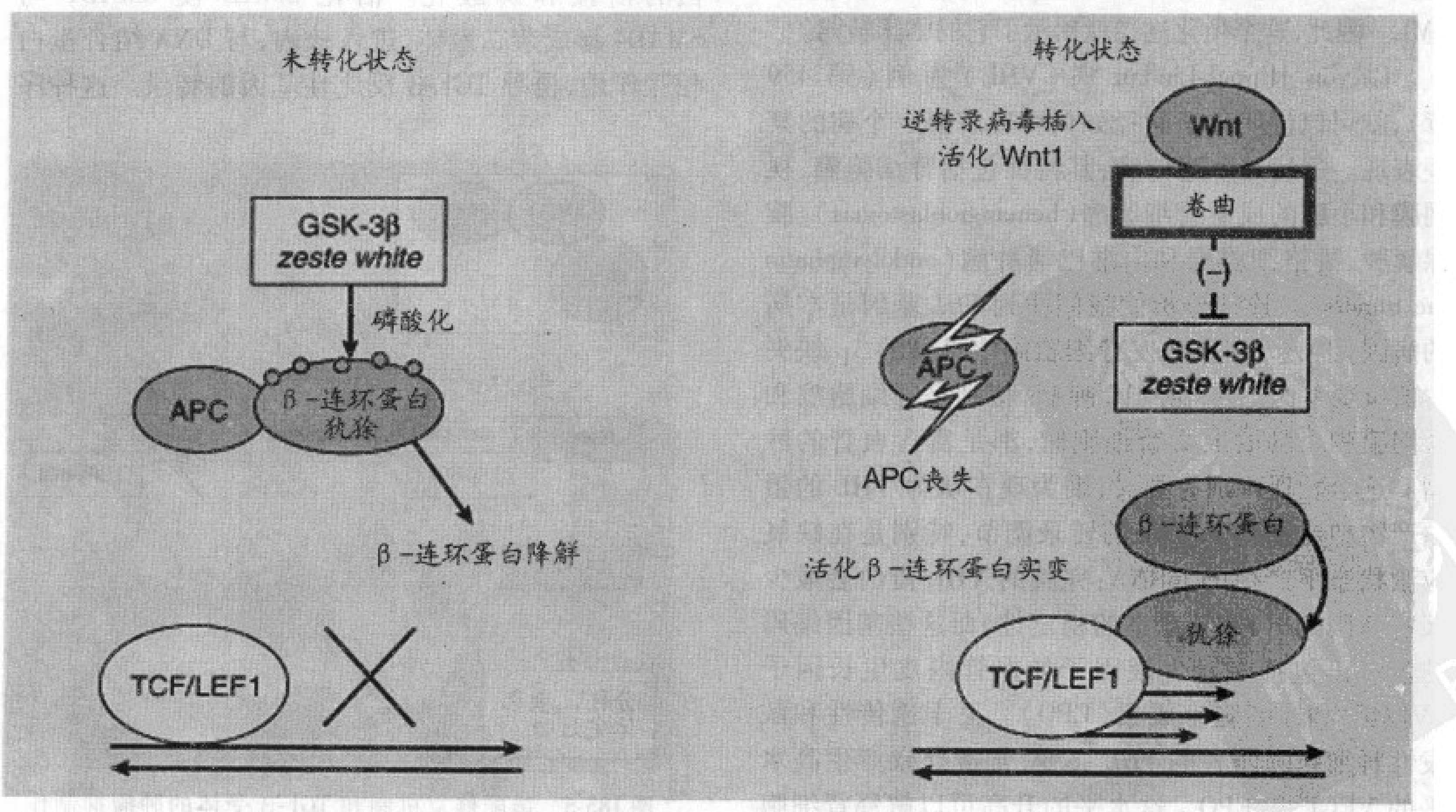



**图185-6** wnt/APC信号途径。重点突出癌症时的基因突变。

*RUNX* 基因在人类癌症中的重要性。人类有 3 个 *RUNX* 基因，即 *RUNX1*，*RUNX2*，*RUNX3*。经过基因工程改造的小鼠，*RUNX3* 破坏可致肠增生和细胞凋亡速率减低。这种情况使人发现很多胃癌表现为 *RUNX3* 基因剂量和基因表达减低，而这与肿瘤毒力相关。由于所有 *RUNX* 同种型都须与 *CBFβ* 二聚化才能发挥作用，这也再次说明可由生化途径预测癌症的临床结局。

同样，AML 和 ALL 时涉及 t(4q21;11q23) 易位的重排(rearrangements)可使融合癌基因 *ALL1/MLL* 基因突变(位于 11q23)。*ALL1/MLL* 与另一果蝇基因(*trithorax*)是同源的，作用为保持 HOM 基因的细胞型特异性表达方式。原来以为这种易位在白血病中应该是很少的，但深入研究发现 *ALL1* 畸变包括该基因的部分内部重复实际上是很常见的，特别是由于过去接触致癌物(carcinogen)所致继发性白血病时。HOM 蛋白一旦表达，即与 exd 蛋白相互作用，发挥其生理效能。人类在相关情况下，哺乳动物与 *exd* 对应的 *PBX1* 重排，形成前 B 细胞性白血病时的 E2A-PBX1 融合癌蛋白。可见在信号控制的每个环节都有诱导分化和生长异常的微扰(perturbation)。

人类癌症较常涉及的基因，也有与果蝇相当的网络。5q 上 *APC* 基因的种系突变能引起家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis)综合征，而此症是能诱发结肠癌的。不仅如此，几乎所有散发性结肠直肠癌和散发性腺瘤，都与体细胞 *APC* 突变有关，提示此基因在常见的直肠恶性损害发生中的重要作用。但 APC 结构对该蛋白的作用方式提示不多。直到发现果蝇的 APC 同源物与果蝇 β-连环蛋白(*Drosophila* β-catenin)结合，才对与癌症相关的重要信号通路的认识有了迅速提高，认识到细胞骨架与核信号的联系，以及 β-连环蛋白在此过程中的核心作用(图 185-6)。

在人类，E-钙黏着蛋白(E-cadherin)是表面受体，与细胞-细胞(特别是上皮细胞)黏着有关。其胞内域与连环蛋白结合，它们的相互作用，和 β-连环蛋白突变，见于上皮癌时，而 E-钙黏着蛋白的种系突变，则与家族性胃癌有关。但在不同细胞区间里，β-连环蛋白则有转录因子作用。β-连环蛋白还与 APC 结成复合物，其中所含名为 GSK-3β 的激酶，可使 β-连环蛋白磷酸化和继以降解。如 APC 被灭活(结肠癌时大多如此)，或 GSK-3β 被进一步激活化，β-连环蛋白即趋稳定，并能与转录因子 TCF/LFF1 结合。β-连环蛋白/TCF 复合体迁徙至核，激活基因表达。这种对特定基因表达的诱导作用，与灭活 APC 突变的抑制解除有关，据信可以推动结肠转化。

为果蝇标测引起形态学变异的基因，发现了很多信号通路，每个信号传导环结都是一个基因，如发生突变，就能形成一种表型。β-连环蛋白的同源物名为 arm(Armadillo，"犰狳"蛋白)，它由 Zeste-White 3① 磺酸化，后者又因 Wingless/Frizzled② 配基-受体相互作用而被抑制。重要的是 Wingless 在哺乳动物中的对应物是 *wnt-1*③ 基因的蛋白产物，而这已是广为人知的癌基因，可由逆转录病毒的插入而被激活，在小鼠中某些乳腺癌即其所致(图 135-6)。由此可知，人类结肠癌、小鼠乳腺癌以及决定果蝇形态学情况等，都与 β-连环蛋白/犰狳蛋白信号通路的内在联系有关。

以上情况说明：分子开关在某一方面发挥作用，就可能在另一方面有害。具体说来，与细胞信号传导有关的基因表达不当，无论是发育时间还是组织分布方面的改变，都有可能导致癌的发生。

## 癌基因和癌症治疗

研究癌基因的一个目的，一直是想把癌基因作为癌症的特异性疗法的一个靶子。这个目的现在已然是可以达到的了，因为我们对癌基因的生物化学了解得更清楚了，更因为我们越来越意识到，激活某些癌基因会使癌细胞对化疗更敏感。最成熟的抗癌基因的疗法包括使用全反式视黄酸(all-*trans* retinoic acid)治疗 APL(第 193 章)和抗-BCR-ABL 激酶抑制剂 ST1571 治疗 CML(第 192 章)。APL 的特点是 t(15;17)易位并在 PML 和 RARA 之间产生了一个融合蛋白质。PML-RARA 融合产生的畸变蛋白，在信号传导上有缺陷，致使粒型细胞分化停滞。视黄酸相关配体全反式视黄酸能矫治这种缺陷，它是治疗 APL 有效的单项药物，有效率达 90%。如再佐以常规化疗诱导，全反式视黄酸还可使完全缓解率由 75% 增

---

①Zeste-White 是一种丝氨酸苏氨酸激酶(serine threonine kinase)，属糖原合酶激酶(GSK)类。zw 3 是脊椎动物 GSK3 的同源基因。

②Wingless 是果蝇的无翅基因(wg)；frizzled，卷曲蛋白(Frz)。

③wnt-1 是一类分泌型糖蛋白，通过自泌或旁泌发挥作用。在小鼠中，肿瘤病毒整合在 wnt 之后而导致乳腺癌，命名为 Int 1，它与果蝇无翅基因有高度同源性。wnt 的受体即卷曲蛋白，为一七跨膜蛋白。

——校者

至90%,中间无病存活率由35%~45%增至70%~80%,使得成人APL成为最有可能治愈的恶性病变之一。

*bcr-abl*易位对CML的特异性和激酶对药物治疗的脆弱性,促成人们对ST1571(甲磺酸伊马替尼,imatinib mesylate;Gleevec)的开发。它是作用于BCR-ABL、PDGFR和KIT癌蛋白激酶域的小分子。用于532例CML慢性期的临床试验时,收到完全造血效应的达95%。治疗18月内复发的只有9%,41%获得完全细胞遗传学缓解。232例粒型原始细胞危象中,有效率52%,但完全缓解持续1年的只有22%(第192章)。ST1571的作用机制是对BCR-ABL激酶的直接抑制,因为已发生耐药病人的白血病细胞,要么是*bcr-abl*基因还有重要突变,抑制ST1571与BCR-ABL癌蛋白的结合,要么是BCR-ABL激酶因基因扩增而超量表达。由于ST1571对KIT受体酪氨酸激酶也有效,曾在胃肠基质肿瘤病人中作过测试,这些肿瘤已知是有*c-kit*基因致活突变的。结果证明:本来化疗无效的胃肠基质肿瘤,ST1571仍能收效。根据这些临床研究似能得出以下原则,即虽然正常组织中即有ABL、PDGFR和KIT,但带有突变型激酶的癌症仍最难经受激酶阻滞,而毒性则微不足道。癌细胞可能比其正常对应体对生化阻滞天生更为脆弱。

实体肿瘤方面,利用激素的定向治疗(targeted therapy),已在乳腺癌病人中成功应用,预计有雌激素受体表达的病人,抗雌激素如他莫昔芬(tamoxifen)治疗的有效率可达50%~60%,而雌激素受体阴性的病例,有效率不到10%。这种疗法还已扩大到另外几种癌基因。HER-2是一种受体酪氨酸激酶,约20%乳腺癌病例有扩增和超表达,提示预后不良。利用HER-2在乳腺癌细胞表面表达的特点,使它成为单克隆抗体治疗的合理靶物。曲妥珠单抗(trastuzumab;Herceptin)是人化单克隆抗体,作用于HER-2胞外域,对经过积极处理的转移性乳腺癌病人,收到积极而令人惊异的持久效果(16%),与化疗协作,收效更好,无病存活期明显延长。这样的疗效,已促使研究人员正就本品作为原发性乳腺癌的一线辅助治疗进行测试。虽然曲妥珠单抗能阻断HER-2信号传导,体外试验可使癌细胞停止生长,但研究却证明本品在体内对肿瘤的主要机制似乎是它的抗体能通过抗体依赖性胞毒作用,诱导定向免疫反应。

细胞内肿瘤抑制基因如*p53*也被用作治疗靶。但这些靶不是抗体及小分子能立即达到的。腺病毒是双链DNA病毒,可因复制而使癌细胞死亡,经加工处理,可用作基因疗法的载体。在以野型病毒初染后,*p53*即正常上调,可因细胞周期停滞而阻断病毒复制。此反应即可限制病毒对细胞的裂解,除非腺病毒基因*E1B*已与*p53*结合并使之失活,从而完成复制周期,而使细胞裂解。经过分子工程处理的腺病毒Onyx-015,*E1B*基因特异性缺失,因此在带有野型或正常*p53*的正常细胞中,病毒复制受控,不会发生细胞裂解,但*p53*突变的细胞,复制仍可进行,而使细胞死亡。由于很多癌都有*p53*突变,而正常细胞则无此突变,因此这种经过遗传工程处理的病毒,可以由单个分子突变而具备抗瘤特异性。可见对*p53*生化通路的了解,能开发出新的治疗途径。

除了作为治疗的靶子以外,癌基因还可作为反映癌症表现的标志而有助于选择最佳治疗方案。例如在AML中发现,不论是t(8;21)还是inv(16)(分别造成AML1和CBFβ转录因子的异常)都预示对标准白血病化疗方法的良好反应。而存在11q23易位伴有*ALL1*突变或存在*bcr-abl*重排,都标志着对标准疗法有高度抵抗而病人可能需要移植。HER-2扩增和超量表达,约见于20%原发性乳腺癌病例,历史上与转归不良相关,即使是在常规辅助性化疗以后。据美国全国性临床协作研究组"癌症与白血病"B组(CLAGB)报道,如有HER-2超量表达和扩增,而病人是接受亚最适量多柔比星(doxorubicin)为主的辅助性化疗,则提示存活率不佳,但增加剂量可使转归改善。因此,存在有不良预后意义的因子并不必然意味着不可逆转的不祥之兆;相反的,我们还可以利用一个特定肿瘤的癌基因异常状态来作为指导,以选择最适当的疗法。

## 全基因组整合和癌的细胞生物学

我们在生物学上的常规简约方法是研究一个基因及其生物学效应。通过这样的研究,认识到生化途径的基本情况,确定表型及其所有细微表现。但是我们也认识到:细胞反应最终是由连锁途径决定的,通过可能发生的大量联合渠道,引起各种形形色色的反应。如很多基因突变都有致白血病作用,最后殊途同归地表现为一种临床病变。问题是当我们一个基因一个基因地分析时,如何从中剖析出由相关基因决定的关键途径。这个问题就好像是只给你整个图画的一部分时,如何确定画家是从哪里起笔的。

技术学的进步,已能对一份样本中位数万基因表

达同时进行追查。利用表达微列(expression microarrays),就可以得到肿瘤的表达指纹(expression fingerprint),从而对癌症的遗传特征取得详尽而全面的了解。这种检查方法,已系统用于很多恶性病变,包括乳腺癌,白血病,淋巴瘤等。通过大家的努力,发现了一些非常发人深省的情况。首先,正常细胞和癌细胞的区别,只在很小一部分(<5%~10%)的已表达基因上。第二,癌症可以按其表达情况来分类,并且像它的正常对应细胞一样,发育程度和激活状态不尽相同。如弥漫性大B细胞性淋巴瘤中,有一型是与活化B细胞相似的,另一型则类似静息性生发中心B细胞。第三,由这些表达情况可以预测临床转归,而对单个基因所作测试是不能得出这样的结果的。弥漫性大B细胞性淋巴瘤时,活化B细胞类的预后比生发中心B细胞样类型坏。表达阵列不但是发现诊断标志物的独特而有力的工具,还能从中看到各种癌基因途径是如何相互作用,最终归结为具有鲜明特色的临床症候。

## 分子肿瘤学和公共卫生

在过去,研究癌基因主要是要了解分子机制并将其应用于临床。新近的进展已经把癌基因放在公共卫生上了,已经深入到癌症预防的领域中了。这种学科的融合是由于我们发现了越来越多的癌症易感性基因,以及我们发现某些事例中的癌基因突变可能成为患者接触致癌原的"特征记号"。根据来自分子流行病学调查的资料已然查出,在肝细胞癌病例中因接触黄曲霉毒素以及在皮肤癌病例中因紫外线照射而造成的*p53*特定突变。目前已然克隆出多种癌症的癌症易感性基因,包括结肠癌(*APC*、*MSH2*、*MLH1*)、乳腺癌(*BRCA1*、*BRCA2*)、视网膜细胞瘤(*Rb*)、Li-Fraumeni综合征(*p53*)、von Hippel-Lindau病(VHL)、多发性内分泌腺瘤综合征(RET),以及神经纤维瘤病(NF1),并将它们用于直接筛查癌症易感性(表185-1)。有了这些遗传试验引起了一些有趣、但同时也是令人烦恼的问题:应该选择谁来做试验?在年龄多大的时候做?改变遗传风险的都有什么环境因素?是不是易感性基因的所有突变都导致同样的癌症表型?怎么样筛查和监测才最好?外科预防的最佳时间应如何安排?外科预防有效吗?我们能为病人提供什么样的隐私保护?

现在还正通过对遗传涉危人员的研究来回答这些问题。鉴于恶性甲状腺癌的高发率,有*ret*突变的MEN2家族,即使儿童也应建议预防性甲状腺切除术。几乎所有确定为*ret*突变的携带者,从切除的甲状腺标本中都能检出癌前或癌性改变。与历史上的处理方法比较,预防性甲状腺切除可以防止发生危及生命的转移和复发性病变。种系*BRCA1*和*BRCA2*突变携带者发生乳腺癌的概率是50%~80%,预防性乳腺切除术似能使她们的乳腺癌发生率减低90%,预防性卵巢切除术对卵巢癌发生率几乎也能减低到同样程度。但在治疗有患癌遗传风险的人,仍感棘手。首先,我们没有一个功能测定方法,我们不清楚哪些突变可以改变功能,而哪些突变仅仅是多态现象,对功能毫无影响。病人经过遗传测试,不管结果

**表185-1**

**与癌易感性有关的重要基因**

| 疾病 | 基因 | 功能 |
|---|---|---|
| 运动失调性毛细血管扩张 | *ATM* | DNA修复 |
| Bloom综合征 | *BLM* | DNA修复 |
| Cowden病 | *PTEN* | 蛋白磷酸酶 |
| 家族性白血病 | *RUNX1* | 转录因子 |
| 家族性腺瘤性息肉病 | *APC* | 与蛋白降解有关 |
| 家族性乳腺与卵巢癌 | *BRCA1*,*BRCA2* | DNA修复 |
| 家族性黑色素瘤 | $p16^{INK4A}$ | 周期蛋白依赖性激酶抑制物 |
| 家族性肾乳头细胞癌 | *MET* | 受体酪氨酸激酶 |
| 家族性成视网膜细胞瘤 | *Rb* | 转录调节物 |
| 遗传性弥漫性胃癌 | *E*-钙黏着蛋白 | 细胞骨架蛋白 |
| 遗传性非息肉病性结肠直肠癌(HNPCC) | *MSH2*,*MLH1* *PMS1*,*PMS2* | DNA修复 |
| Li-Fraumeni综合征 | *p53* | 转录因子 |
| | *CHEK2* | 细胞周期激酶 |
| 多发性内分泌腺瘤1型(MEN1) | *MEN1/menin* | 核因子 |
| 多发性内分泌腺瘤2型(MEN2) | *RET* | 受体酪氨酸激酶 |
| 神经纤维瘤病 | *NF1* | GTP酶活化蛋白 |
| | *NF2* | 细胞骨架蛋白 |
| 痣样基底细胞癌综合征 | *PTCH* | 跨膜受体 |
| von Hippel-Lindau综合征 | *VHL* | 蛋白修复 |
| Werner综合征 | *WRN* | DNA修复 |
| Wilm肿瘤 | *WT-1* | 转录因子 |
| 着色性干皮病 | *XPB*,*XPD*,*XPG* | DNA修复 |

GTP=三磷酸鸟苷。

如何,就会出现预先没料到、常常是不良的心理影响;再者,一旦试验结果暴露出来,和家庭的关系也会改变。而且即使我们能确定某一截短突变(truncation mutation)与癌症易感性肯定有关,治疗选项也只限于多发性或广泛性癌综合征上,如 Li-Fraumeni 综合征(肉瘤,脑瘤,白血病),以及有重要脏器受累的综合征,如 von Hippel-Lindan 综合征及遗传性成视网膜细胞瘤(hereditary retinibalstoma),前者累及肾和脑,后者累及眼。而且随着携带状态检查的推广,由于事涉个人隐私和参保(险)风险,也会使它的临床应用大为受限。

## 已有教训和未来挑战

对癌基因的认识,极大地改变了基础生物学的理念。最突出的改变是单个基因研究已让位给遗传通路和复杂细胞运作过程中相关基因的研究,而这种认识又直接影响到癌症病人的临床治疗。综观遗传学知识上的各个片段认识,发现对癌发生确有重要影响的过程只是少数。一是生长调节失常;二是细胞编程死亡的废除;三是细胞无限增殖性的建立;四是遗传失去稳定性。其他情况虽未在本章讨论,但从癌表型的整体来说也是重要的,如持续性血管生成,侵袭和转移,避开免疫监护等。所有这些癌症发生过程,同时也是诊断机遇和新疗法的启示。有趣的是,过去10年来癌症生物学和癌症医学方面的挑战,已不是揭示癌症发生的分子内容,而是对这些发现引用到临床施加合理的限制。我们正在实现治疗更加精密有效和预防处置更加合理的承诺。今后的挑战将是以最安全、快捷的方法,把这些发现应用到临床实践。同样重要的是要把这些进展及其相关社会和法学价值,扩大运用到公卫领域。

## 推荐阅读


**肿瘤发生及其在人类癌症中的作用**

Markowitz SD, Dawson DM, Willis J, et al. Focas on colon cancer. Cancer cell, 2002, 1:233 – 236.
有关结肠癌分子发生机制的综述。

Malumbres M, Barbacid M. Timeline: RAS oncogenes: The first 30 ywars. Nat Rev Cancer, 2003, 5:456 – 465.
有关 RAS 癌基因 30 年来研究的综述。

Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of *BRCA1* and *BRCA2*. Cell, 2002, 108:171 – 182.
阐明 BRCA 蛋白生物功能破坏如何诱导特定癌症的易感性。

**癌基因和癌的治疗**

Druker BJ. Perspectives on the development of a molecularly targeted agent. Cancer cell, 2002, 1:31 – 36.
分子定向药物的开发前景,指出它可能使癌症治疗面貌一新。

Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymhoma. N Engl J Med, 2002, 346:1937 – 1947.
利用分子架构预测弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤化疗后存活率,证明能以分子架构进行分类和评估预后。

**癌易感性基因和癌预防**

Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst, 2001, 93:1633 – 1637.
已知有 *BRCA1* 或 *BRCA2* 突变的妇女,预防性两侧乳房切除术可使乳腺癌的发生减少。

Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, et al. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. Nat Genet, 2001, 31:33 – 36.
乳腺癌的多基因易感性及其对预防的意义,本文证明基因风险评估在减少癌症及其他疾病的发生上有重要作用。


(郭聚甫,全如瑊 译;王小磊,范鸫 校)

# 第186章
# 癌的流行病学

William J. Blot

## 流行模式

### 癌症的地理分布

癌症影响全世界各人群,但根据经年龄修正的全部癌症发病率,高低之间可相差4倍。对于某些癌症来讲,这个差别可达百倍(表186-1)。最突出的地理分布模式之一就见于食管癌,在中国华北、伊朗里海沿岸和南非部分地区有极高的死亡率。在中国林县,由于还不知道的原因,食管或胃癌是死亡的最常见的原因,造成成人死亡中的2/3以上。在欧洲和美国的部分地区也观察到食管癌高发率聚集的现象,主要是由于酒精摄入过量。

其他肿瘤地理分布的差别也值得注意。口腔癌(第197章)的发病率在印度和中南亚部分地区最高。在美国南部各州,妇女中口腔癌死亡率也较高,特别是在农业地区。在这两类情况中,原因都一样,都是大量使用嚼烟。在中国东南部,鼻咽癌是最常见的恶性肿瘤;它也是阿拉斯加的阿留申人和爱斯基摩人中的首发癌症,而在美国人中华裔人要比白人和黑人都高。在中国南方,鼻咽癌的原发原因好像是因食用咸鱼,特别是在断奶时和幼儿期。启示早期生活事件的影响还有,生于美国但长于中国的华裔美国人的鼻咽癌发病率要比出生和成长都在美国的华裔高出3倍。类似的移民效应还见于胃癌:生于日本的日裔美国人的胃癌发病率要比生于美国的日裔高两倍,日本的胃癌发病率属于世界上最高的,而生于美国的日裔也要比美国白人高出两倍以上。这些发病率的差别意味着环境因子的影响。

西方国家中最常见的癌症,如肺、大肠和乳腺的癌,在地理分布上也有差别。在美国内部,肺癌的最高发病率(第198章)现见于南部农业各郡,当地1980年代的肺癌死亡率超过了北方城市,扭转了一个长期存在的模式。这些改变是随着吸烟的改变而

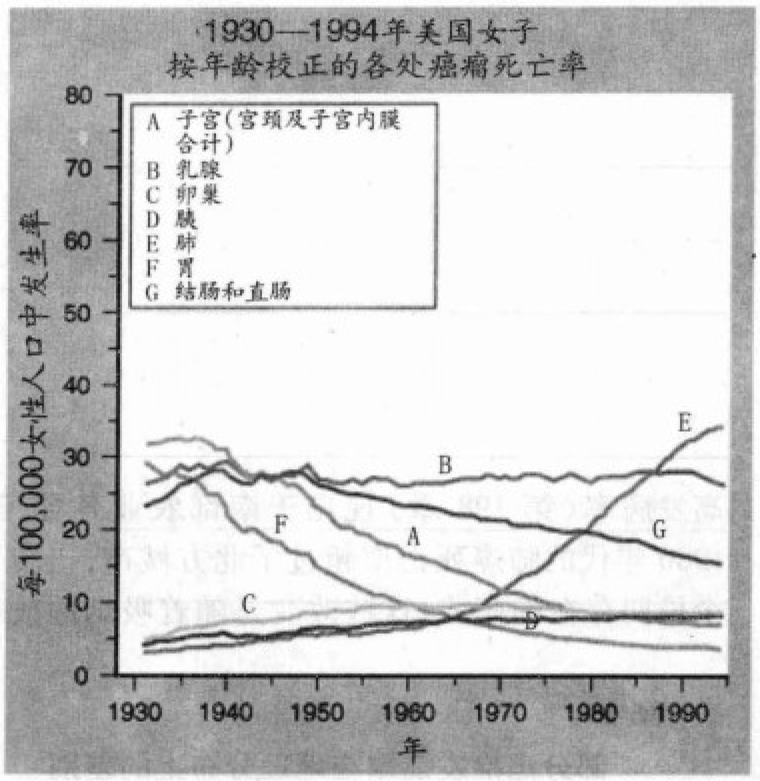
**表186-1**
**部分癌症发病率在地理分布上的差别(已按年龄修正)**

| 肿瘤部位 | 高发地区和群体* | 发病率† | 基线发病率‡ |
|---|---|---|---|
| 口腔 | 法国,印度 | 35~45 | 1~2 |
| 鼻咽 | 中国,香港 | 30 | <1 |
| 食管 | 中国,伊朗 | 100+ | 1~2 |
| 胃 | 日本 | 80~90 | 5 |
| 结肠或直肠 | 美国,日本,新西兰 | 50~60 | 6 |
| 肝脏 | 中国,日本,泰国 | 40~90 | 1 |
| 胰腺 | 美国黑人 | 15 | 1 |
| 喉 | 巴西,意大利,西班牙 | 15~20 | 2 |
| 肺 | 美国黑人,新西兰毛利人 | 110~120 | 6 |
| 皮肤黑色素瘤 | 澳大利亚 | 30 | <1 |
| 乳腺 | 美国 | 100 | 20 |
| 子宫颈 | 巴西,巴拉圭,秘鲁,哥伦比亚,印度 | 40~50 | 4 |
| 卵巢 | 挪威,冰岛,瑞士 | 15 | 4 |
| 前列腺 | 美国黑人 | 120+ | 2 |
| 膀胱 | 美国白人 | 25~35 | 2 |
| 甲状腺 | 太平洋诸岛 | 25 | <1 |
| 非Hodgkin淋巴瘤 | 瑞士,美国,加拿大 | 10~15 | 1 |
| Hodgkin病 | 爱尔兰,意大利 | 4 | <1 |
| 多发骨髓瘤 | 美国黑人 | 10 | <1 |
| 白血病 | 加拿大 | 12 | 2~3 |

*表中列有高发病率的国家和地区。但列出的高发病率不见得全国都是如此。

†每100,000男性(除乳腺、宫颈和卵巢癌症外)人群中按年龄修正(据世界标准)的发病率。资料搜集时间各地区不同,但基本集中于1980年代中期。

‡在典型低发病率地区的按年龄修正的发病率。



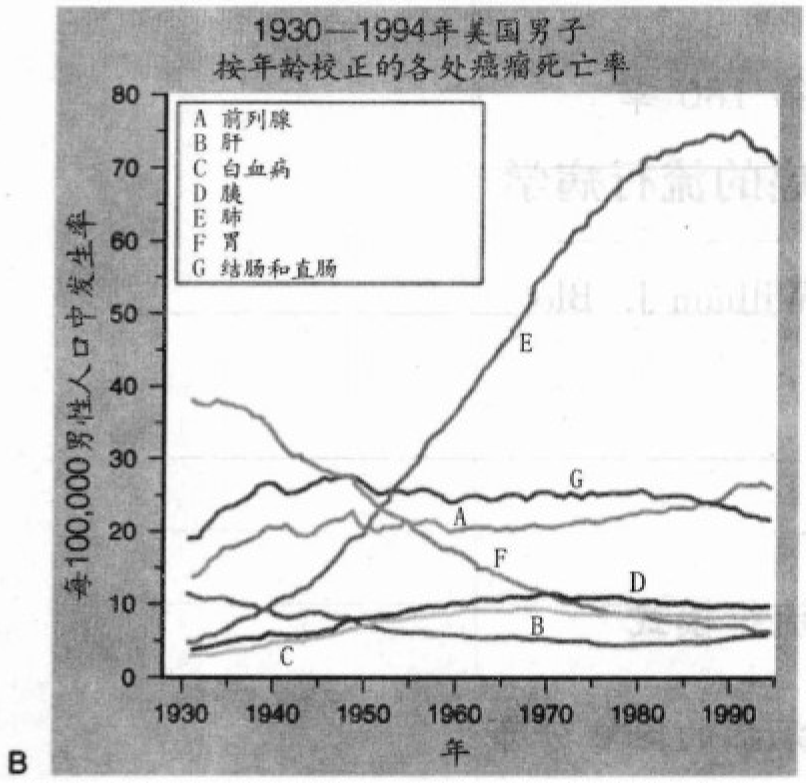




**图 186-1** 1930—1998 年,美国女子(A)和男子(B)部分癌症按年龄校正的死亡率演化态势。每 10 万人口中发生率,年龄校正至 1970 年美国标准人口。由于国际疾病分类(ICD)编码改变,很多信息也随着时间的推移而改变。子宫、卵巢、肺、结肠和直肠癌发生率都受这些编码改变的影响。(由 Jamal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2002, 52:23-47. 惠允引用。数据来自 Vital Statistics of the United States, 1997.)

发生的(第 14 章),现在南方吸烟比美国其他任何地方都更流行。此外,在某些南方港口和沿海地区男性肺癌发病率特高,这是由于在第二次世界大战中造船业一度成为美国的最大制造业,而男性因职业缘故接触石棉造成。相比之下,结肠和乳腺癌在东北部要高于南部,原因不详。

## 美国的癌症发病率及其发展趋势

据估计,到 2002 年将有 130 万美国人得癌症,而接近 55 万人将死于癌症(图 186-1)。除基底和鳞状细胞等皮肤癌外,每年在 10 万男性中新诊断出约 450 人患癌,而每 10 万女性中则为 350 人。在 40 ~ 79 岁美国人中,癌症已超过心脏病,成为主要死亡原因。有生之年男子患癌(也除外上述皮肤癌)概率达 43%,女子为 38%。在男性中头几位癌症为前列腺、肺和结肠或直肠,而在女性中头 3 位为乳腺、结肠或直肠癌和肺癌。如果考虑死亡率而不是发病率,则顺序改变。在男性,肺癌绝对是按年龄修正的首位癌症致死原因(2002 年预期死亡数 89 000 例),然后是前列腺癌(死亡 30 000 人)和结肠或直肠癌(死亡 28 000 人)。在女性,死于肺癌的(66 000 人)现在也超过了乳腺癌(40 000 人)和结肠或直肠癌(29 000 人)。

一切癌症的男性发病率都大于女性,只有胆囊癌和甲状腺癌是例外。对于某些癌来讲,男性多发的理由很明显(如摄入的烟草和酒精较多可以解释大部分口腔、食管、喉和肺癌),但对于另外一些癌(如胃癌和白血病)则还不清楚。

大部分癌症的发病率,特别是来自上皮组织的癌症,是随着年龄而增长,呈指数形式。有些癌症呈双峰分布。白血病和神经系统肿瘤有一个幼儿期(<5 岁)的早期高峰,然后发病率下降,至中年后期再度升高。睾丸癌症主要出现于 20 至 40 岁之间,而 Hodgkin 病的发病率在 20 到 30 岁之间最高,后略下降,然后到 50 岁以后再升高。

癌症发病率的种族差别有时也很明显。从 1989—1999 的总癌症死亡率看,黑种男性要比白种男性高 23%,而白种女性则要比黑种女性高 5%。男性中,白种或黑种的差别在食管癌、胃癌、胰腺癌和肺癌以及多发骨髓瘤最明显,按年龄修正的发病率黑种人要比白种人高 50% 到 160%。黑人的癌发生率增多原因何在,现仍未详。在癌症死亡率上,种族差异甚至比发生率还要显著。

在过去几十年里(图 186-1),有几种癌的发生率改变了。最突出的就是肺癌的增加(第 198 章)。在 20 世纪初极少诊断肺部肿瘤,但从 20 年代起其发病

率和死亡率稳步上升直至最近。肺癌的增多几乎完全可归因于吸烟,现在增多趋势在男性已基本结束。虽说男性的发病率在80年代末达到高峰继而下降,但女性还刚取得稳定。胃癌和宫颈癌在20世纪初曾是首发的肿瘤,现也下降,前者的原因还不完全理解,但后者至少部分是因为对宫颈病理进行细胞学筛查的缘故。不过,这些肿瘤的减少正趋于停止,而胃贲门癌的发病率现又上升(第199章,第205章)。

虽然未在图186-1中显示,但是从20世纪70年代起白人中黑色素瘤(第209章)的发病率几乎加倍,而非Hodgkin型淋巴瘤(第195章)也增长了50%。此外,在黑人中,较多的肺、口腔、喉和食管癌的发病率也一直在增加。不过对于食管癌(第136章)来讲,细胞类型有明显差别:食管腺癌的发病率一直在上升,特别是在白人中,几乎大部分白人的食管癌都是腺癌,但在黑人中食管的鳞状细胞癌占主流。这种逐渐增长的种族差别是什么原因,还不完全清楚,不过已怀疑到的原因包括黑人吸烟较厉害、饮酒较多和营养较差。

上世纪80年代晚期到90年代初期,美国前列腺癌(第207章)的发病率猛增,主要是因为大量使用前列腺特异性抗原筛查早期肿瘤。结果是前列腺癌的发病率远高于其他任何癌症(图186-1)。约自1992年左右,高峰结束,前列腺癌的发生率和死亡率开始走低。

## 癌症的原因

现认为癌症大部分是可以预防的。口腔和咽部、食管、肝、喉、肺和子宫颈的大部分癌症的原因现在都知道了。对于其他癌症也已查出危险因子,不过这个寻找的工作还在继续,要查清造成美国以及全世界恶性肿瘤的因子。目前对于癌症危险因子的大部分知识,都来自对患个别癌症的病人进行的病例-对照研究,研究他们的表现和接触可疑因子的情况,以及来自对人们接触特定疑有致癌作用的因子而发生癌症的队列研究。引发这些流行病学研究的导因大多来自对于癌症发病率和统计数字的研究,以及敏锐的临床观察。

在国内和国际间癌症发病率的惊人差别、在迁徙人口中的惊人差别,以及发病率随时间推移而表现出的显著变化,都启示大多数癌是由环境因子(这里环境因子用于最广义,包括一切外源的、非遗传的接触因素)所诱发的,也许是通过这些因子同患者本人的易感性相互作用而发生的。

### 烟草(第14章,第190章)

吸烟是在美国和许多西方国家中首位癌症(即肺癌)的主要原因。这种联系首先是通过临床观察而怀疑到的,因为新发现的肺癌患者常常是吸烟者,既而在20世纪50年代通过在美国和英国进行的病案-对照研究和队列研究得到证实,自1964年美国公卫局首席医官发布第一个报告之后以来,又有进一步的证据说明,患肺癌的风险随吸烟的时间长度和每日吸烟量而增加,长期大量吸烟者的风险要比不吸烟者大20倍以上。一生用过滤嘴吸烟的人要比一生不用过滤嘴的人,风险略小,但停止吸烟才提供最大的保护。戒烟10年后,风险通常要比继续吸烟者小三分之一以下。吸烟影响肺癌的各主要类型,但影响鳞状细胞癌和小细胞癌甚于影响腺癌。吸烟是口腔、咽、食管、喉和肾盂癌的主要原因;对于胰腺、膀胱和肾脏的癌症也是一个促进的因素;同胃和子宫癌也有一定的关系。嚼烟是某些人群中颊黏膜癌的主要原因。总的说来,现认为烟草是造成美国一切癌症中三分之一的原因,因此也是最大的单项可预防的致癌原因。

虽说吸烟的危害主要是对于吸烟者本人,但自80年代以来全世界有多于30项的流行病学研究都说明,不吸烟者长期接触环境烟雾也增加患肺癌的风险。不吸烟的妇女嫁给吸烟者患肺癌的风险将增加20%~30%(而吸烟者本身的风险增加则在1000%以上)。由于烟草的危害,所以劝说吸烟者戒烟和鼓励不吸烟者,特别是年轻人,不要尝试吸烟的一切努力都不应停止。现在美国成年男子的吸烟率已由50年代高峰时的60%降到今天的25%。进一步降低可以做到,而且这是关乎国民健康的大事。

### 饮酒(第17章,第190章)

酒和烟共同造成口腔、咽、食管和喉的癌症。在肝癌、直肠癌和乳腺癌的发病方面也联系过酒精饮料,不过这种联系可能还无法定论。有一个包括1100多例口腔和咽癌的大系列病例-对照研究发现,无论在吸烟者还是不吸烟者,随着酒精饮料摄入的增加,患癌的风险也逐步上升。吸烟和饮酒互相倍增对方的影响,一天吸两包烟同时饮酒精饮料超过4杯以上的人,得口腔癌的风险要比不吸烟不喝酒的人

高35倍。对于食管和喉癌也观察到类似的烟草和酒精互相促进的效应。虽然乙醇对动物模型并不致癌，但对人类似乎却是一个致病因素，因为流行病学研究发现一切类型的酒精饮料（啤酒、葡萄酒，以及一切浓淡酒类）都会引起风险增加。

## 职业危害

认识到职业上的接触能致癌已有很久了，这开始于18世纪在伦敦观察到烟囱的清扫工出现阴囊癌。今日已发现工作场合至少有20种物质同高风险有关（表186-2）。其中有一半同肺癌有关，偶尔同吸烟还有相互促进作用。职业性癌症中有一大部分同接触石棉有关，不过由于20多年前开始的减少石棉接触的措施，这个影响已然越来越小了。在石棉开采和加工的工人中，在处理石棉、织物和其他产品的工厂工人中，在船坞、铁路和建筑工人中，在其他工业里制造或使用此类材料的工人中，肺癌和间皮瘤（mesothelioma）的发生率都增高。不过，肺癌和间皮瘤的发生率却依接触石棉的多少和情况而有所不同，大部分同石棉有关的肿瘤都是因为接触了角闪石纤维（amphibole fibers）。

氡及其产物（第190章）是另一组强力致癌物，在全世界大部分的地下矿穴中都有高浓度。曾有报道在某些接触氡的矿工中，肺癌的发生率高出20多倍，矿工中大部分也吸烟，多发的情况主要见于小细胞退行性癌。有几种化学物质，包括无机砷、苯、β－萘胺及其他芳香胺、二氯甲基醚、芥子气、某些镍化合物，以及多环烃，对于接触它们的人也都可诱发癌症。这所有物质，除了砷以外，对动物也都致癌，而且它们时常（但并非总是如此）在动物身上引发类似在人身上的癌。某些综述曾把铍和镉的化合物以及2,3,7,8－四氯二苯－对－二噁英（2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin）列入环境致癌物质，但其流行病学证据还不明确。

**表186-2**

**已被公认的人类职业致癌物**

| 致癌物 | 癌症部位 |
|---|---|
| 4－氨基联苯 | 膀胱 |
| 砷 | 肺、皮肤 |
| 石棉 | 肺、胸膜、腹膜 |
| 苯 | 白血病 |
| 联苯胺 | 膀胱 |
| β－萘胺 | 膀胱 |
| 二氯甲醚 | 肺 |
| 铬（六价）化合物 | 肺 |
| 煤焦油和沥青 | 肺、皮肤 |
| 矿物油 | 皮肤 |
| 芥子气 | 咽、肺 |
| 镍化合物 | 肺、鼻窦 |
| 氡 | 肺 |
| 烟灰、焦油和油（多环烃） | 肺、皮肤 |
| 强无机酸雾，包括硫酸 | 肺 |
| 滑石，包括石棉样纤维 | 肺 |
| 氯乙烯 | 肝 |
| 木屑（家具） | 鼻窦 |

在一切癌症里，膀胱、鼻腔和鼻窦癌症中同职业接触有关系的最多。曾有估计，在美国男人中有高达25%的膀胱癌是和职业有关。瑞典对全国鼻腔腺癌的调查中，接近25%的病例都发生在家具制作工人中，可能是因为接触木屑。但在北美，接触木屑和鼻癌之间可没有像在欧洲那样高的联系。由于职业接触而造成其他癌的比例比较低，而且把一切癌都算进去，一般认为只有不到5%的癌是由职业场所接触所引起的。

## 环境污染

在某些事例中，曾经在我们吸的空气和我们喝的水中找到致癌物。但是，对空气和饮水污染进行定量检查极为困难，因为难以确定个体所接受到的致癌物的数量和性质。在发现烟草的致癌作用之前，美国以及其他国家中肺癌发生率的升高，曾认为是同主要来自燃烧产物的空气污染有关。而现在则认为，大部分城市地区的空气污染情况所造成的肺癌不足10%。不过这个比例在世界某些地区，包括中国部分地区却比较高，因为在那里不吸烟的人就住在没有烟筒的房间或住在受燃煤取暖严重污染的房间里。嫁给石棉工人的妇女也曾发现间皮瘤，估计是因为摆弄衣物或通过其他方式接触丈夫带回家的纤维。人们还曾担心，在家庭、学校和其他公共场合对石棉的低度接触就给健康带来风险，不过现在看来这样由环境带来的癌症不大可能。曾发现膀胱癌的发病率同公用水源中的卤化物水平呈现相关，而其中某些物质在动物实验中确实可以致癌。实验室试验也发现，动物接触了高浓度的氟化物则发生成骨肉瘤的风险增高，不过在供水加氟后所做的流行病学调查，并未发现癌症发生率有明显或非预期性改变。

## 医用制剂

在认为同人类癌症有因果关系的化学物质中,接近一半都是药物(表186-3),包括治癌的药物(第191章)。在接受化疗的病人中有5% ~10%或更多的人出现第二原发癌症,这一事实说明对这些制剂的效益和风险应加以全盘考虑,特别是对于那些在其他方面的远期预后还不错的病人。曾发现外源雌激素同生癌风险有关。怀孕时服用己烯雌酚(diethylstilbestrol)可引起在宫内接触该药的胎儿生后出现阴道腺癌。20世纪70年代绝经妇女因服用无抗衡性雌激素(unopposed estrogens)而发生增多的子宫内膜癌,改用雌激素-孕激素联合制剂后,发生率急剧下降。同乳腺癌的联系就不那么清楚了,不过有些集合资料显示,在接受长期绝经后雌激素加孕激素联合疗法的妇女卒中险有所增加。实际上,美国一项大规模全国性临床试验,由于发现绝经后接受雌激素加孕激素联合治疗的妇女中乳腺癌风险增加,未到预定时间,就在2002年宣告终止了。●应用他莫昔芬(tamoxifen)或雷洛昔芬(raloxifen)的临床试验虽已发现可使雌激素受体阳性的乳腺癌发病风险减低,但其功效也因血栓形成和子宫内膜癌发生增多而被部分抵消。●据报道,在首次怀孕前长期口服避孕药也增加以后患乳腺癌的风险,但自60年代广泛使用口服避孕药之后,美国全国的乳腺癌的发病率并没有显著地受到影响。联合(雌激素加孕激素)口服避孕药的使用反而伴随着子宫内膜癌和卵巢癌的风险减小。免疫抑制剂明显增加生癌的风险;例如在肾移植的接受者,有30倍以上的风险后来发生淋巴瘤。这个额外的风险在开始免疫疗法几个月之内就开始了,这是环境诱发的癌症中开始最快的。

有些常用药可能对涉癌风险有好处。如近来的流行病学研究证明阿司匹林及其他非类固醇抗炎药可使胃肠癌特别是结肠癌发生减少,也许是由于它们对环氧合酶(cyclooxygenase)的影响。这些药物的化学预防作用也在随机试验考核中。

## 辐射(第19章)

对广岛和长崎原子弹轰炸的幸存者,对因强直性脊柱炎以及对因癌症和某些其他情况而接受放射治疗者的随访,都显示电离辐射对人体和对低等动物一样,都可引发癌症。白血病是最先发现的致癌后果,常在照射后5~10年出现,随后就是各种实体瘤的风险增高,特别是乳腺、甲状腺和肺的癌症。在原子弹幸存者中,照射剂量低于0.5 Gy时就可见到肺癌风险的显著提高;而在以色列儿童中因治疗头癣照射头皮,剂量不足0.1 Gy时,也引起头颈部肿瘤。这些发现启示我们,在使用医学放射治疗时应审慎从事。不过,放射设备的改进已然减少了放射剂量。例如乳腺X线照相术(mammography)带来的照射风险,已低得可以在美国50岁以上妇女中进行常规定期筛查乳腺癌。

来自照射日光的紫外线辐射是皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌以及黑色素瘤的主要原因(第209章)。预防的关键在于减少日晒,不过尚不清楚日晒强度和时间对日晒的后果有什么影响。对于黑色素瘤来讲,间断的高强度日晒,特别是在童年或青春期,可能造成的风险最大。

## 膳食和营养(第12章,第190章)

有充足的证据说明,膳食和营养可以影响癌症的风险。最清楚的证据就是,某些上皮癌症特别是口腔、食管、胃和肺的癌症,同新鲜水果和蔬菜的摄入量成反比关系。流行病学研究已证明:摄入量的最高四分位数的人,其风险比起最低四分位数的人为低,虽

**表186-3**

**已被公认的致癌药物**

| 药物 | 癌症部位 |
|---|---|
| 硫唑嘌呤 | 淋巴瘤、皮肤、软组织肉瘤 |
| 氯萘嗪 | 膀胱 |
| 环孢多肽 | 淋巴瘤 |
| 1,4-丁二醇二甲烷磺酸(白消安,马利兰) | 白血病 |
| 淋巴瘤的联合化疗,包括MOPP* | 白血病 |
| 苯丁酸氮芥(瘤可宁) | 白血病 |
| 环磷酰胺 | 白血病、膀胱 |
| 结合雌激素 | 子宫内膜 |
| 合成雌激素(己烯雌酚) | 阴道、子宫颈 |
| 雌激素-固醇避孕药 | 良性肝肿瘤 |
| 美法仑(苯丙氨酸氮芥) | 白血病 |
| 甲氧补骨脂素加紫外线A疗法(PUVA) | 皮肤 |
| 含非那西汀的镇痛药 | 肾盂 |
| 他莫昔芬 | 子宫 |
| 塞替派 | 白血病 |
| 曲奥舒凡 | 白血病 |

* MOPP = 氮芥,长春新碱,丙卡巴肼和泼尼松。

然减低幅度在不同研究报道中不尽相同。在人类起保护作用的成分是什么还有待于查明。流行病学研究证明，类胡萝卜素，但不是来自动物的维生素 A（视黄醇），总是和低风险有联系；不过还查出，能在体外抑制形成致癌的 N－亚硝基化合物的维生素 C 和 E、叶酸以及其他可能起保护作用的化合物，也是如此。在中国某个慢性缺乏营养的地区进行了一项随机临床试验，发现补充 β－胡萝卜素、维生素 E 和硒可减低癌症死亡率。在美国另一项较小规模的随机试验中发现，补充硒可减低几种癌的风险。但类似的好处却未见于另外几项试验中：如在芬兰对吸烟者补充 β－胡萝卜素或维生素 E，对美国医生补充 β－胡萝卜素，和对美国的吸烟者及石棉工人补充 β－胡萝卜素和视黄醇等实验。而且，对芬兰和美国的吸烟者的试验还显示，补充 β－胡萝卜素者的肺癌发病率出现轻度但有统计意义的增高。这个没有想到的结果警告我们，不要对吸烟者补充高剂量的 β－胡萝卜素，同时还说明膳食和癌症之间的联系要比原来设想的复杂。

近来在中国和意大利进行的研究启示，蒜和葱以及其他葱属蔬菜可以减低患胃癌的风险。葱属蔬菜所含化合物在动物实验中显示强度的抗癌作用。动物实验还显示，茶和某些食品中的多酚（polyphenols）及其他化合物有防癌的保护作用。有几项流行病学研究就发现有几种癌在饮茶者中的风险较低，不过证据还不一致。有些食物产品还可能含有可提高患癌风险的物质，如某些污染食物的物质，包括有时见于发霉的花生及谷物的黄曲霉素（aflatoxins），对动物就是强有力的致癌物。在亚洲和非洲某些地区的肝癌发病率较高，那里的黄曲霉素污染也很常见，但有关这些物质对人体的影响的资料还不多。

膳食脂肪，特别是饱和脂肪，以及热量都同患结肠以及其他种癌的风险有关，不过这种联系是否有因果关系尚不明确。膳食纤维同患结肠癌的风险间的关系也不清楚。尽管有这些不明确之处，估计有很大一部分结肠直肠癌有膳食的原因。膳食和乳腺癌有联系，部分就是因为这些癌在西方进食高脂肪低纤维的国家中发病率较高，不过有关证据还不一致。总体来讲，有些估计启示，所有癌症中有三分之一或更多都同膳食及营养方式有关。

## 感染因子

有几种病毒因子和人类癌症有关，特别是地方性多发的肝癌和全世界都存在的子宫颈癌。乙型肝炎病毒（HBV）是在中国以及其他流行感染地区肝细胞癌的主要原因（第 202 章）。前瞻性追随性调查发现风险确实高度增加，几乎一切肝癌都发生在 HBV 表面抗原阳性的人。有些流行区 80 年代推行的肝炎疫苗接种运动，似能使年轻人中肝癌的发生率减低，效果应能持续到该批疫苗的有效时间。子宫颈癌的流行模式［性伴侣多和（或）早年就发生性交者风险增高］早就启示，其病因有性病的成分（第 205 章）。但只有到最近化验技术才使我们能够在很大比例的病例中查出人类乳头状瘤病毒（HPV）是一个可能致病因子。2 型单纯疱疹病毒也和子宫颈癌有关联，但它的独立作用以及同 HPV 间的相互作用都有待于查明。EB 病毒同鼻咽癌及 Burkitt 淋巴瘤都有关，而某些逆转录病毒同日本和加勒比海地区的成人 T 细胞白血病有关。人类免疫缺陷病毒，即艾滋病的病因，则不仅同 Kaposi 肉瘤有关，而且艾滋病的存活者中发生淋巴瘤的风险明显增高。在非洲部分地区膀胱癌的风险的增高，同埃及血吸虫（*Schistosoma haematobium*）感染有关；而在泰国，肝癌，主要是胆管肉瘤，则同肝吸虫（麝猫后睾吸虫，*Opisthorchis viverrini*）感染有关。近来还积累了足够的资料可以宣布，幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*）增加患胃癌，包括胃淋巴瘤（第 199 章）的风险。幽门螺杆菌因此就成为第一个被认为是人类癌症原因的细菌因子。

## 遗传易感性

家族中有癌症史常常增加癌症的风险。常见癌症如肺、结肠和乳腺癌的增加，通常都在两三倍。共有的环境因素可能导致家族集聚性，但在年幼生癌的亚群间有明显联系时或如双侧乳腺癌的情况，都说明有遗传素质（genetic predisposition）。最明显的遗传影响见于皮肤癌症，暗色皮肤的人罕有发生肿瘤的。有少数癌症呈现孟德尔遗传模式，包括成视网膜细胞瘤（retinoblastomas）和来自家族性发育不良性痣（familial dysplastic nevi）的黑色素瘤。此外，某些遗传性癌前综合征（hereditary precancerous syndromes）也表现增高的癌症风险：神经纤维瘤病和其他斑痣性错构瘤（增高神经系统癌症的风险），着色性干皮病和白化病（皮肤癌），毛细血管扩张性共济失调和某些其他类型的免疫缺陷综合征（淋巴瘤、白血病和其他肿瘤），Bloom 综合征（淋巴瘤、白血病和其他肿瘤），和 Fanconi 贫血（白血病）。

调查有很大量成员患相同或不同癌症的家族,帮助我们洞察其遗传模式。随着有可靠的易感性标志可供利用,在较大规模的流行病学研究中,我们也越加注意对遗传因素进行系统调查,如基因多态性(polymorphism)涉及的某些化合物激活为致癌形式和致癌物的解毒等。我们希望能查出具有生癌高风险的个人,以便能通过咨询使其避免接触风险因子或通过检查得以及早发现癌,所以正在加紧寻找针对特定致癌因素的个体易感性指标的研究。确立一个相关指标是很复杂的,看似很有希望的头绪有时却无法实现。不过,对易感因素的研究的高速发展,会有助于我们对癌症的发生机制的理解,以及查出高危群体或个人以便能进行有针对性的治疗。

## A 级论证文献


❶Writting Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA, 2002, 288:321 - 333.
绝经后健康妇女服用雌激素加孕激素补偿疗法的功效与风险分析专题研究,由于发现此举可使雌激素受体阳性乳腺癌发生增多,使该试验提前被迫中止。

❷Kinsinger LS, Harris R, Woolf SH, et al: Chemoprevention of breast cancer: A summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2002, 137:59 - 69.
美国预防服务专家组提供的有关乳腺癌化学预防的证据表明:他莫昔芬及雷洛昔芬能使雌激素受体阳性乳腺癌发病风险减低,高危妇女受益尤大,缺点是可使血栓形成和子宫内膜癌风险增加。


## 推荐阅读


Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of Cancer Epidemiology. New York: Oxford University Press, 2002.
专著:《癌的流行病学》,对癌症类型及人类癌症的已知和可能病因,皆有精彩评述。

Bingham SA, Day NE, Luben R, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): An observational study. Lancet, 2003, 361:1406 - 1501.
欧洲学者有关癌与营养的前瞻性研究表明膳食中纤维摄入量增加一倍,可使结肠癌发生率减低40%。

International Agency for Research on Cancer. Overall evaluation of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Lyon. World Health Organization, 1987, and Volumes 43 to 80, 1987 to 2002.
150 种以上物质致癌作用的流行病学及实验资料的系统分析与评估。

Jamal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2002, 52:23 - 47.
美国癌症统计,包括发生率,死亡率,存活率等资料。


(**王贵才,郭聚甫** 译;曾汉英,胡昌明,范懿 校)

# 第 187 章
# 肿瘤的内分泌表现:“异位”激素的产生

Robert F. Gagel

现一般都承认,遗传异常造成细胞紊乱,最后导致表型的转化。这个基本理论的一个必然结论就是:十来个重要的细胞基因发生的变化能够改变其他基因的表达,结果是产生了在已然分化的细胞中正常不会出现的细胞蛋白质。这些异常蛋白质中比较有意义并引起临床症状的,要属“异位”激素综合征(“ectopic” hormone syndromes)中的异常蛋白质;这组综合征数目不大,但临床上却满重要的。

“异位”激素产生的模式有好几种,最常见的就是由特定神经内分泌细胞衍生的肿瘤产生小多肽激素。这些神经内分泌细胞散布在肺、胃肠道、胰腺、甲状腺、肾上腺髓质、乳腺、前列腺和皮肤各处;它们有几个共同的细胞学和生物化学特征(胺前体摄取和脱羧〈APUD〉),都来自神经嵴(neural crest),和在正常情况下都产生的生物胺和小多肽激素。由这组神经内分泌细胞导源的肿瘤产生的激素包括:促肾上腺皮质素(ACTH),降钙素(CT),血管活性肠肽(VIP),生长激素释放激素(GHRH),促肾上腺皮质素释放激素(CRH),促生长素抑制素(SRIH),以及其他小多肽。第二组肿瘤则导源于鳞状上皮,产生甲状旁腺素相关蛋白(PTHrp)和加压素。

现有证据表明,异常激素产生是由于细胞返回到一个较早的分化阶段,而转录因子的表达模式也返回到一个较早的发育阶段。例如肺的小细胞癌(SCCL)涉及的神经内分泌细胞,要分化就需要一种具有螺旋-环-螺旋结构的转录因子,这个转录因子是人类中同果蝇 achaete-scute 因子同源的因子,简称(hASH)。在已分化的细胞中,这个因子正常是不表达的,但在 SCCL 中却高度表达。晚近的研究显示,hASH 有个负调节因子,即割裂基因-1(split-1)的毛状增强子(hairy enhancer),它在 SCCL 中表达水平很低,但它如果在 SCCL 和其他神经内分泌细胞癌中超量表达,那么就可以使细胞回复到较为分化的表型。这些结果显示,不仅在转化表型的发展过程中,就是在几个小多肽激素的异常表达过程中,都存在正常发育因子的微扰(perturbation)现象。

在一个次常见的激素综合征,即由 PTHrp 异位产生造成的高钙血症中,似乎是因为通过突变而激活了 *ras*-MAP 的信息途径,而使鳞状细胞产生了 PTHrp。例如,通过同时表达一个激活的 *ras* 基因和一个突变的肿瘤抑制基因 *p53*,就可以刺激成纤维细胞超量表达 PTHrp。在本例中,人类癌症中常见的基因变化产生了组合效应,从而导致这个致高钙血症多肽的产生。

## 临床综合征

伴发“异位”激素产生的临床综合征很重要,这是因为它们常难以诊断,是癌症病人中造成病损和死亡的一个主要原因,而治疗它们可能要大费周折(表 187-1)。这些综合征之难治是因为既要治疗癌症本身,同时还要治疗过量激素带来的综合征。

## 恶性肿瘤时激素所致高钙血症

高钙血症(hypercalcemia)是同癌症有关的最常见的激素综合征,也是最难处理的问题之一。高钙血症是好几个不同的病理生理过程的共同终局,所以每个病人都应按照一个统一有序的方式来处理才能取得正确的诊断并得到正确的处理。首先取得一个完整血清甲状旁腺激素(iPTH)值(图 187-1)。有高钙血症而甲状旁腺激素又高,就应该进一步查找甲状旁腺的疾病(第 260 章)。但在大多数呈现高钙血症的癌症病人中,iPTH 都降低,这就表示高钙血症是恶性肿瘤造成的。已搞清好几个不同的临床综合征。

**表 187-1**

**有激素异位生成的某些临床综合征**

| |
|---|
| **激素性血钙增高** |
| 甲状旁腺激素相关蛋白 |
| 鳞状细胞癌 |
| 乳腺癌 |
| 神经内分泌肿瘤 |
| 肾细胞癌 |
| 黑色素瘤 |
| 前列腺癌 |
| 骨化三醇增高 |
| 淋巴瘤 |
| 良性损害:结节病,铍中毒,结核,真菌感染 |
| **促肾上腺皮质素(ACTH)** |
| 阿片黑皮质素原(POMC) |
| 小细胞肺癌 |
| 肺类癌 |
| 甲状腺髓样癌 |
| 胰岛细胞瘤 |
| 嗜铬细胞瘤 |
| 神经节瘤 |
| ACTH 释放激素 |
| 甲状腺髓样癌 |
| 副神经节瘤(神经节细胞瘤) |
| 前列腺癌 |
| 胰岛细胞瘤 |
| **人绒膜促性腺激素** |
| 绒膜癌 |
| 睾丸胚细胞癌 |
| 精原细胞瘤 |
| **血糖减低** |
| 胰岛素瘤 |
| 肉瘤或腹膜后大肿瘤 |
| **抗利尿激素分泌失当综合征** |
| 小细胞肺癌 |
| 头颈鳞状细胞癌 |
| **红细胞生成素** |
| 肾细胞癌 |
| 肝癌 |
| 嗜铬细胞瘤 |
| 良性损害:小脑成血管细胞瘤,子宫纤维瘤① |

① fibroids,字面为纤维瘤,但临床口语实多指(子宫)平滑肌瘤;此处似为此义。——译者

## 甲状旁腺激素相关蛋白

正常情况下,甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrp)参与软骨和皮肤细胞的分化。它和甲状旁腺激素(PTH)的头 16 个氨基酸中有 8 个是同源的,而且两者发挥其诸般作用都是通过和成骨细胞的 PTH 受体间的相互作用。PTH 受体被激活后就会增加一种成骨细胞特异性表面蛋白质的表达,即成骨整联蛋白配体(OPGL)或 RANK 配体(RANKL)的表达。OPGL 或 RANKL 和未分化的破骨细胞上的 RANK 受体进行细胞间通讯,其结果是促进破骨细胞的分化,促进骨吸收,和高钙血症。在多种肿瘤中 PTHrp 的异位产生是癌症高钙血症的一个最常见的原因。这个临床综合征几乎和甲状旁腺功能亢进的表现一样,也包括由破骨细胞介导的过分骨吸收以及肾小管钙质吸收的增加和磷质吸收的减少。PTHrp 介导的和 PTH 介导的高钙血症之间的唯一的明显区别就是,在甲状旁腺功能亢进中血清骨化三醇(calcitriol)(1,25-二羟胆骨化醇)升高,而在 PTHrp 介导的高钙血症中其值降低或正常,这估计是因为癌症抑制了 1-α-羟化酶。PTHrp 的产生最常见于鳞状细胞癌(第 198 章),不过也曾见于其他类型的肿瘤,包括乳腺(第 204 章)、神经内分泌(第 140 章)、肾脏(第 203 章)、黑色素瘤(第 209 章)和前列腺肿瘤(第 207 章)。

## 骨化三醇产生的增加

淋巴瘤病人中有很高的比例都有骨化三醇产生增加的情况(第 194,195 章)。现有充足的证据说明,淋巴组织表达的 1-α-羟化酶增多。其他肉芽肿情况如结节病(第 91 章),铍中毒(第 89 章)和结核病(第 341 章),或真菌感染(第 378 章)也都可以引起这种临床综合征。本组病人还有其他临床特征,包括 iPTH 水平降低(图 187-1),血清磷的水平增加或正常,高钙尿症,同时并无骨转移的迹象。高钙血症的癌症病人约近一半的血清骨化三醇升高。

## 骨转移

癌症病人出现高钙血症时,鉴别诊断一定要考虑骨转移。骨转移时常常伴有局部产生细胞因子、PTHrp 或其他刺激骨吸收增加的物质。其实,由于有证据说明乳腺癌(第 204 章)和骨髓瘤(第 196 章)可因局部产生和分泌 PTHrp 而造成局部骨溶解,因此恶性肿瘤病例中由激素造成的高钙血症和局部骨溶解两者之间的界线已然不那么清楚了。在乳腺肿瘤现有相当的证据说明,在转化生长因子β(TGF-β)和 PTHrp的生产之间存在一个调节反馈环。TGF-β是

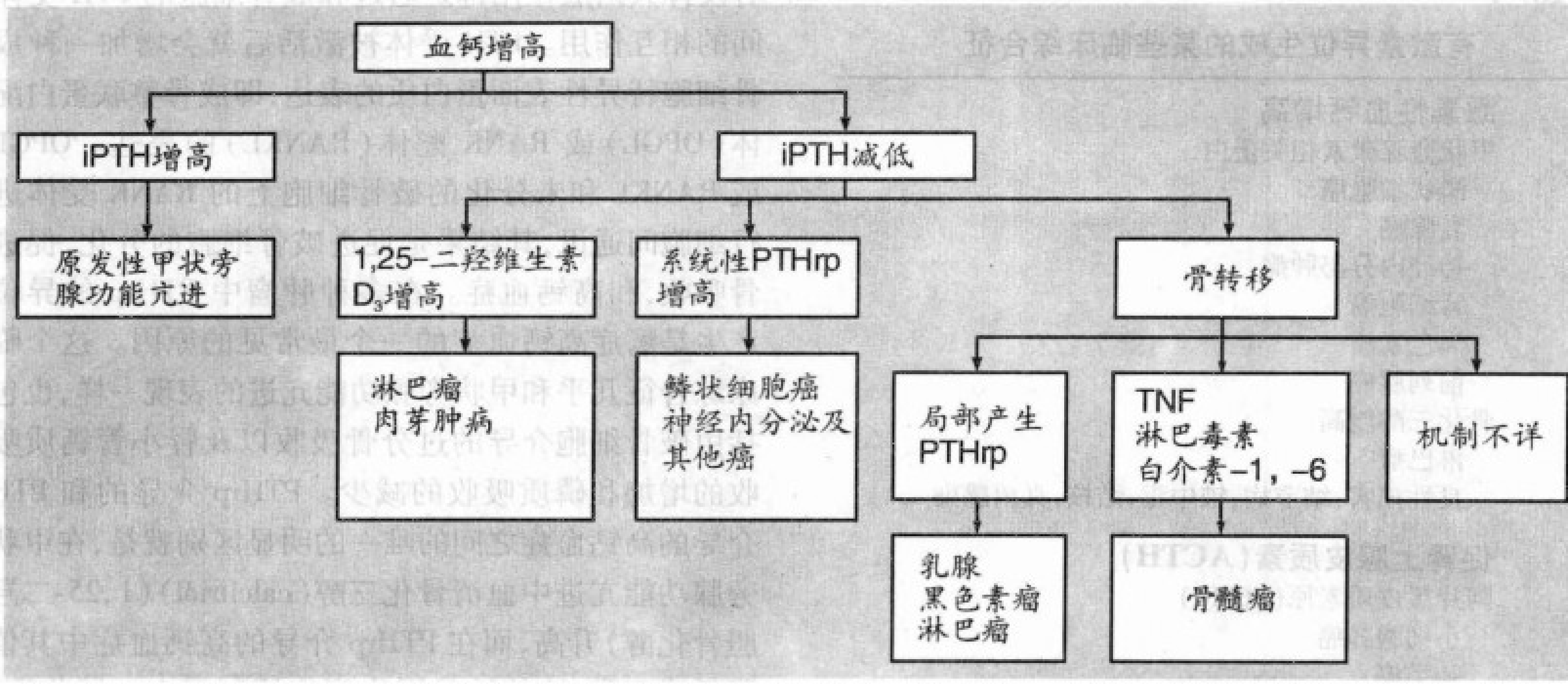



**图 187-1　依据完整甲状旁腺激素(iPTH)测值分析癌症高钙血症的策略。PTHrp = 甲状旁腺激素相关蛋白;TNF = 肿瘤坏死因子。**

骨基质的一个正常成分。因乳腺癌细胞局部产生的PTHrp 可刺激破骨性骨吸收和 TGF-β 的释放,而后者又可刺激 PTHrp 的进一步产生从而加速骨溶解过程。其他迁徙到骨骼的肿瘤(肾细胞癌)或就位于骨骼中的肿瘤(骨髓瘤)还可产生其他刺激骨吸收的因子,这包括肿瘤坏死因子、淋巴毒素、白细胞介素 1 和 6。

## 治疗

高钙血症的第一步治疗重点在于输液以纠正脱水和促进钙从尿中的排泄,输生理盐水的速度可在 100 ~ 300 mL/h,视心脏的情况而定。病人的血清钙浓度超过 13 mg% (3.25 mM/L)、有神志改变或肾功能障碍时,还应给予二碳磷酸盐化合物(bisphosphonate)(静脉内输注帕米膦酸(pamidronate)60 ~ 90 mg 每 4 小时),糖皮质激素(每日 40 ~ 60 mg 泼尼松或甲基泼尼松龙),硝酸镓(每日体表每平方米 200 mg,滴注 7 日),或鲑鱼降钙素(salmon calcitonin)(每 6 ~ 12 小时静脉内或皮下给 100 ~ 200 单位),单给或合并使用。由 PTHrp 或局部骨溶解造成的高钙血症对二碳磷酸盐和硝酸镓的反应最好,而由维生素 D 介导的则对糖皮质激素的反应最好(第 260 章)。静脉注射唑来膦酸(zoledronate)的疗效一般优于帕米膦酸。

长期治疗方面则侧重于治疗恶性肿瘤本身。由 PTHrp 介导的高钙血症的病人的平均存活率不足 3 个月,部分就是由于恶性肿瘤本身。PTHrp 介导的高钙血症的长期治疗,就像治疗甲状旁腺癌的高钙血症一样,很困难;长期使用二碳磷酸盐或鲑鱼降钙素时,病人会变得越来越不敏感,而且长期使用硝酸镓还会产生肾毒性。

对上述 RANK 配体/RANK 受体系统的鉴定,导致对护骨素(osteoprotegrin)的鉴定,它是成骨细胞产生的可溶性受体,因与 RANK 配体结合,故能防止 RANK 受体的激活。以重组蛋白对人类的初步研究提示:护骨素对由 RANK 受体活化所致血钙增高,包括甲状旁腺功能亢进和 PTHrp 生成过多,短期治疗有效。

## 异位 ACTH 分泌

ACTH 的不适当分泌是癌症病人中的一个罕见但却很重要的致病和致死原因。可以通过两种机制发生:阿片黑素皮质素原(pro-opiomelanocortin;POMC)基因在癌症中得到表达,或 CRH 的异位表达。在表达 POMC 基因的细胞中,这个基因的产物在翻译后加工阶段可以沿着几个互相排斥的途径进行:或产生 β 促脂解素、γ 促脂解素和 β 内啡肽,或较大的黑色素细胞刺激激素和 ACTH。虽然恶性肿瘤表达 POMC 的情况相当常见,但能把 ACTH 从其前体中分解出来的酶在垂体之外比较少见。ACTH 的产生见于多种肿瘤,但它最常见于小细胞肺癌(SCCL)

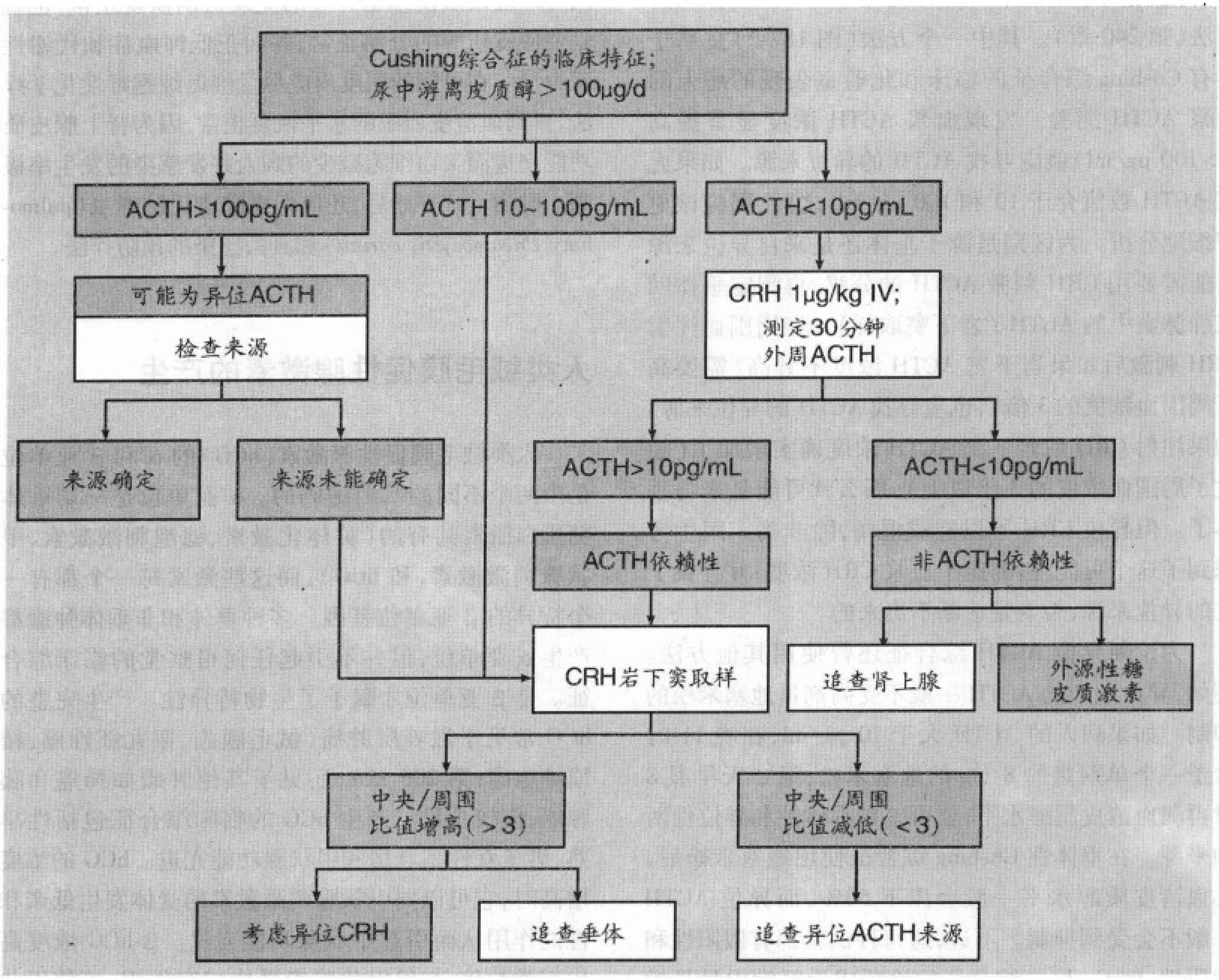



**图 187-2** 对患 Cushing 综合征并疑有 ACTH 异位生产的患者的诊断策略。血浆 ACTH 浓度高于 100 pg/ml 时,应怀疑 ACTH 的异位产生,不过也有些垂体性 Cushing 综合征患者的化验数值可在此范围内。当血浆 ACTH 浓度值位于 10 和 100 pg/ml 之间时,应区别 ACTH 是来自垂体(中央/周围 ACTH 呈高比值)还是来自异位来源(中央/周围 ACTH 呈低比值),方法是经周围血注射 CRH 后由岩下窦取血(IPSS)测 ACTH(第 240 章)。血浆 ACTH 浓度低于 10 pg/ml 时,应做低剂量的 CRH 试验(1 μg/kg),其中 ACTH 浓度升高大于 10 pg/ml 的病人再做岩下窦取血测 ACTH。ACTH = 促〈肾上腺〉皮质〈激〉素;CRH = 促皮质素释放激素。

(第 198 章)或比较经典的神经内分泌肿瘤如肺类癌(pulmonary carcinoid;第 245 章)、甲状腺髓样癌(第 239 章)、胰岛细胞腺瘤或癌(第 243 章)、嗜铬细胞瘤(第 241 章),和偶然一见的神经瘤如神经节瘤。ACTH 的异位产生可引起肾上腺皮质增生(adrenal cortical hyperplasia)和过量的皮质醇分泌。

ACTH 的异位产生引起一个临床综合征,其特征包括垂体促皮质激素细胞的增生和与垂体 Cushing 病相似的化验结果(图 187-2)。诊断要求医生要有高度的警惕,再结合检测血中的 CRH 和在垂体外查找肿瘤。有的肿瘤产生 CRH 和 ACTH 两者。曾报道可产生 CRH 的肿瘤有甲状腺髓样癌、副神经节瘤、前列腺癌和胰岛细胞瘤。

异位 ACTH 综合征中的肾上腺皮质功能亢进可表现出 Cushing 综合征的经典特征,如皮肤容易碰青肿、向心性肥胖、肌肉萎缩、高血压、糖尿病,和代谢性硷中毒。另一些病人,特别是患有迅速生长的 SCCL 的病人,却可能以严重的低钾血症性代谢性碱中毒和高血压为主,而没有 Cushing 综合征的其他临床表现。

已经研究出几种不同的检查 Cushing 综合征的方法(第 240 章)。其中一个方法(图 187-2)是基于具有 Cushing 综合征的临床和化验室表现的病人的血浆 ACTH 测验。发现血浆 ACTH 浓度显著提高( >100 pg/ml)就应寻找 ACTH 的异位来源。如果血浆 ACTH 数值介于 10 和 100 pg/mL 之间,则应该更仔细地分析。为区别是源于垂体还是来自异位来源可能需要用 CRH 刺激 ACTH 的分泌,再测定垂体回流静脉血中的 ACTH (岩下窦取样)。经周围血注射 CRH 刺激后如果岩下窦 ACTH 浓度不升高(需要高于周围血浓度的 3 倍),也应寻找 ACTH 的异位来源。如果注射 CRH 后岩下窦 ACTH 浓度确实增加了(超过了周围血浓度的 3 倍以上),那么就可能是来自垂体了。但异位 CRH 可以造成混淆,除非临床医生考虑到了这个可能性,测定了血浆 CRH 浓度,并寻找了它的异位来源,否则是诊断不出来的。

为诊断异位 ACTH 综合征还曾使用其他方法。例如,异位生产的 ACTH 一般不受高剂量地塞米松的抑制。如果病人的 ACTH 大于 10 pg/ml,在晚 11 时给予一个单剂量的 8 mg 的地塞米松,第二天早晨 8 时再测血清皮质醇水平,就可鉴别垂体性和异位性两种来源。在垂体性 Cushing 综合征使用地塞米松后,其血清皮质醇水平一般会压下 50%,而异位 ACTH 一般不会受到抑制。不过,这每种试验都有假阳性和假阴性,使 Cushing 综合征的诊断成为医学中最具挑战性的难题之一。

### 治疗

处理异位 ACTH 病人的肾上腺皮质功能亢进症可以切除产生 ACTH 和 CRH 的肿瘤或抑制皮质醇的合成,后者可使用美替拉酮(metyrapone)(每日 1 ~ 4g,口服)、氨鲁米特(aminoglutethimide)(每日 4 次,1 次 250 mg,口服,逐次试验增加至足量),或酮康唑(ketoconazole)(每日 2 次,1 次 200 ~400 mg,口服)。但需要糖皮质激素替代疗法以防发生肾上腺功能不全。如果产生 ACTH 和 CRH 的肿瘤无法切除而抑制皮质醇的合成又做不彻底,则可能需要双侧切除肾上腺(同时要给予糖和盐皮质激素替代疗法)。对于伴有迅速发展的 SCCL 而同时又有异位 ACTH 综合征的病人,由治疗肿瘤出发要马上开始细胞毒疗法,但同时却应设法使细胞介导的免疫机制恢复正常,也就是要使皮质醇的分泌正常,并纠正低钾血症和代谢性碱中毒。在可能的限度内应尽量推迟细胞毒性化学疗法,直到血清皮质醇的水平恢复正常,因为肾上腺皮质功能亢进而又白细胞减少的病人并发感染的发生率极高。肿瘤治疗开始后,还应考虑肺卡氏肺囊虫(pulmonary *Pneumocystis carinii*)和真菌感染的预防疗法。

## 人类绒毛膜促性腺激素的产生

人类绒毛膜促性腺激素(hCG)的 α 和 β 亚单位是由两个不同的基因编码的。α 亚单位是一切垂体糖蛋白激素共有的(黄体化激素、滤泡刺激激素、甲状腺刺激激素,和 hCG),而这些激素每一个都有一个特异的 β 亚单位基因。多种垂体和非垂体肿瘤都产生 α 亚单位,但并不引起任何可察觉的临床综合征。是 β 亚单位才赋予了生物特异性。产生完整的 hCG 常见于滋养层肿瘤(绒毛膜癌、睾丸胚性癌、精原细胞瘤;第 206 章),还见于其他肿瘤如肺癌和胰腺癌,但较少见。产生 hCG 的临床综合征包括性早熟、男子女性型乳房和甲状腺功能亢进。hCG 的浓度增高时,它可以同甲状腺刺激激素的受体发生低亲和性的作用从而引起甲状腺功能亢进。β-hCG 浓度高出正常数倍,与促甲状腺素受体相互作用,可使甲状腺激素产生增多,而使内源性促甲状腺素抑制到正常水平以下。

### 治疗

治疗性早熟和男子女性型乳房主要是切除肿瘤。治疗甲状腺功能亢进需要抑制甲状腺激素的合成,这通常是使用硫酰胺(thionamide)治疗,然后再治疗肿瘤。因为治疗肿瘤之后甲状腺功能亢进的现象很快就消失,所以罕有需要摘除甲状腺或使用放射性碘破坏甲状腺组织的。

## 癌症并发的低血糖

癌症并发的低血糖是癌症病人中罕见但却很重

要的病情。大部分癌症并发的低血糖是由3种临床综合征造成的。第一个就是胰岛细胞肿瘤产生胰岛素。虽说胰岛瘤罕见,但胰岛细胞的脱分化和大量肝转移可伴有过量的胰岛素产生(第243章)。低血糖的第二个原因是因为肝脏几乎完全都被转移癌所取代了,于是糖原异生作用不足以维持饥饿状态下的血浆葡萄糖浓度。低血糖的第三个原因是因胰岛素样生长因子Ⅱ(IGF-Ⅱ)的浓度升高,这是可同胰岛素受体作用的一种配体,见于大的腹腔肿瘤,最常见的是纤维肉瘤、血管外皮细胞瘤(hemangiopericytoma)和肝细胞癌。这种升高似乎是由于不能形成正常的IGF结合蛋白3(IGFBP-3)和不能形成正常情况下同IGF-Ⅱ结合的酸性不稳定亚单位(ALS);其结果就是游离IGF-Ⅱ浓度的升高。

### 治疗

在所有3型低血糖中,病人都是在不进食的时间最容易出现症状,最常见就是在睡眠时。治疗重点应是:尽可能切除肿瘤或进行抗癌疗法。开始时,应给予多餐,而如果在睡眠期间叫醒几次少量进食,偶尔可维持患者不出现症状。如果肿瘤在进展或病人摄入的热量不足,还可能需要额外的措施。在病人如果明显是因为肝脏被转移癌所取代时,可能需要通过中央静脉连续滴注20%的葡萄糖液,特别是在睡眠时。在有产生胰岛素的肿瘤或是有大的腹膜后肿瘤时,滴注高血糖素(每小时0.5~2 mg)可刺激肝脏的糖原异生作用并防止低血糖的发生,不过偶尔可出现见于高血糖素瘤的皮疹。在开始治疗之前,应先注射一剂高血糖素(1 mg)观察其葡萄糖反应。在有大的腹膜后肿瘤时,使用生长激素(3~6 μg/kg 皮下注射)或糖皮质激素(每日20~40 mg)可扭转低血糖,可能是因为这样做有利于IGFBP-3/ALS复合物的形成,从而减少了血清中游离IGF-Ⅱ的浓度。在这种情况下曾使用过每日高达2600 μg的生长激素,但长期使用这个剂量可能造成肢端肥大的副作用。对于胰岛细胞瘤造成的血浆葡萄糖浓度,生长抑素的类似物奥曲肽(octreotide)或兰曲肽(lanreotide)通常不能使之正常;氯甲苯噻嗪(每日3~8 mg/kg,分2~3次给药)有效,但因可引起液体潴留而不能长期使用。

## 抗利尿激素分泌不当综合征

头颈部肿瘤(3%)、小细胞肺癌(15%)和其他肺癌(1%)异位产生的加压素(vasopressin)可造成一种临床综合征,其特点包括低钠血症、体液低渗状态、过量尿钠排泄、高得不适当的尿液高渗(相对血清的低渗而言),但肾脏、肾上腺和甲状腺的功能正常(第239章)。其他恶性肿瘤(主要是脑肿瘤,血液新生物,皮肤肿瘤,和胃肠道、妇科、乳腺、前列腺癌,以及肉瘤)偶亦可引起这个临床综合征。在大多数病例中,低钠血症并不引起症状,不过当血清钠浓度低于120 mEq/L时可出现神志改变和抽搐;生育年龄的妇女发生低钠血症时,可发生深度的脑退化(第112章)。短期处理,限制进液量可能有效,但长期很难维持。每天使用150~300 mg的去甲金霉素可阻断加压素对肾脏的作用,这是目前长期治疗癌症病人最有效的方法。加压素受体拮抗剂正在临床试验中,还没有供应市场。

## 罕见的异位激素综合征

间充质肿瘤(mesenchymal tumors)(成骨细胞瘤、巨细胞骨肉瘤、血管细胞瘤〈hemangiocytoma〉,以及前列腺癌和肺癌,但后两者罕见)可产生一种临床综合征,其特征包括深度的低磷酸盐血症、肌肉无力和骨软化(第259章)。近来的研究证明:常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病(hypophosphatemic rickets)时发生突变的成纤维细胞生长因子-23,在引起此症的肿瘤中超量表达。治疗在于纠正低磷酸盐血症,口服或静注补充所缺以及使用维生素D。手术切除肿瘤可根治。由于发现了成纤维细胞生长因子-23超量表达,因此将来有可能开发出特异性拮抗剂。

## 血液系统综合征

肾脏是红细胞生成素(erythropoietin)的主要产

地,因此良性或恶性肾肿瘤常常产生红细胞生成素并不能算是“异位”激素综合征。一般认为是“异位”产生的有小脑成血管细胞瘤、子宫肌瘤、嗜铬细胞瘤,以及卵巢和肝脏的肿瘤。产生过量红细胞生成素的病人不一定出现红细胞增多症(第172章)。其他一些还不大明确的异位综合征,是某些肿瘤产生血小板生成素(thrombopoietin),白细胞生成素(leukopoietin),或集落刺激因子。治疗这些情况可以切除肿瘤或使用适当的化学疗法。

## 高血压

肾脏(Wilms瘤、肾细胞癌或血管外皮细胞瘤)、肺(小细胞癌、腺瘤)、肝脏、胰腺和卵巢癌,都可产生肾素。这些病人的临床表现包括高血压、低钾血症,和醛固酮产生的增加。用螺旋内酯(spironolactone; Aldactone)或血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂都可能有效。

## 生长激素和催乳素的产生

在肺和胃的腺癌中曾查出罕见的生长激素(GH)的产生。在胰岛细胞肿瘤、支气管类癌和小细胞肺癌中曾查出异位产生的生长激素释放激素(GH-RH)。催乳素(prolactin)产生的增加可见于肺和肾癌,但罕见;在女性它可引起乳溢和闭经,在男性可引起性腺功能减退和女性型乳房。治疗可试用对垂体催乳素瘤(pituitary prolactionma)有效的多巴胺增效剂如溴隐亭(bromocriptine),喹高利特(quinagolide)或卡麦角林(cabergoline)。

## 推荐阅读


Gagel RF. Hypoglycemia and insulinoma. In Besser CM, Thorner MO(eds): Comprehensive Clinical Endocrinology. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier Science, 2002. pp 255-265.

专著:《综合临床内分泌学》中有关肿瘤相关性低血糖症的论述。

Relmondo G, Paccotti P, Minetto M, et al. The corticotropin-releasing hormone test the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 58:718-724.

皮促素释放激素(CRH)是鉴别Cushing综合征时的ACTH,是垂体分泌还是异位生成的最可靠非介入性检查法。86%病例皆可由此正确界定。

White KE, Jonsson KB, Carn G, et al. The autosomal dominant hypophosphatemic ricket (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. J Clin Endocrinol Metob, 2001, 86:497-500.

常染色体显性低磷酸盐血症性(ADHR)基因是造成磷酸盐流失的肿瘤超量表达的分泌性多肽,本文是引起低磷酸盐血症性佝偻病的肿瘤分泌成纤维细胞生长因子23增多的最早报道。


(郭景甫,金如瑛 译;曾汉英,胡昌明,范懿 校)

# 第 188 章
# 癌旁综合征及癌的其他非肿瘤效应

Hope S. Rugo

癌的临床表现一般都由于肿瘤生长的局部效应，发生在原发部位或某一远隔部位，也可能是非特异性的，如食欲不振，周身违和，体重减轻，夜间盗汗，发热等。所谓**癌外或癌旁**(paraneoplasia)，是指癌的远方影响，不能以直接侵袭或远处转移解释的效应。这些症候可能是癌的首发征象，约见于15%癌症患者，但如将恶液质(cachexia)除外，发生率可能就会减至几个百分数。

癌旁综合征(paraneoplastic syndrome)由于以下原因而具有重要临床意义：首先，它们可能是潜在癌症最先出现的症候。约2/3癌旁综合征是在相关癌症确诊前即已出现。有些病人的癌旁综合征，其相关肿瘤可能还较小，因此发现这种相关性，可能带来诊断较早和治疗较好的好处。其次，确定癌旁综合征的标志之一是它的病程经过一般与肿瘤历程是平行的。因此癌症得到有效治疗，癌旁综合征也常随之好转或消失。反之，癌症复发前，也先有系统症状出现。但神经性癌旁综合征当属例外，因为神经系统内的结构损害未必能够恢复。第三，癌旁综合征(或电解质紊乱的毒性效应)可能比内在癌症对生命的威胁更为急迫，或对生活质量的影响更大。

以癌旁综合征症候前来就诊的病人，筛查评估应侧重在最常相关的恶性病变上(表188-1)。如初查无所获，应待数月后再考虑复查。如果该综合征与癌症的关系不很明确或不很常见，则检查应侧重在患者个人风险和症状上。

癌旁综合征可能是由不同机制引起的，内分泌(第187章)与神经综合征是了解最多的。可能病因包括：(1)分泌与癌症正常对应组织无关的蛋白(如异位内分泌综合征，肿瘤分泌的细胞因子对组织的局部破坏)；(2)针对瘤细胞上异常表达抗原的抗体，对其他组织上正常表达的抗原也有交叉反应(如神经性综合征)；(3)未知机制的影响，如尚未鉴定到的肿瘤产物或肿瘤激起的循环中免疫复合体(如支气管癌引起的骨关节病；第198章)。临床表现可能类似原发性代谢、血液、皮肤或神经肌肉性病变，或符合某一癌相关性综合征。就是像发热和消瘦这些非特异性症状，也可能真是癌旁性的，即瘤细胞或正常细胞在肿瘤影响下产生的特异因子(如肿瘤坏死因子)引起的(见后文)。

最常引起癌旁综合征的癌症是肺的小细胞癌(small-cell cancer of the lung)，可能是由于它起源于神经外胚层(neuroectoderm)。其他常伴有癌旁综合征的肿瘤还有乳腺癌(第204章)和卵巢癌(第205章)，淋巴增生症(lympohoproliferative diseases)(特别是Hodgkin病；第194章)和胸腺瘤(第266章)。

**表 188-1**

**癌旁综合征的检查与诊断**

| |
|---|
| 分析异常改变，必要时作实验室检查和活检 |
| 注意了解是否还有其他症状与体征 |
| 排除常见病因 |
| 如无明显病因，考虑某种癌旁综合征 |
| 如症状和体征都符合某一已知癌旁综合征，应据此追查尚未发现的原发癌，或已知原发癌的复发或发展 |
| 筛查应含周密体检，包括乳腺，妇科和前列腺检查；基础性血液、生化和尿液检查；胸片和乳腺照相。如有任何可疑症状、体征或化验改变，应作腹部和盆腔CT。必要时须作癌旁性神经综合征的抗体试验及皮肤活检 |
| 考虑癌症治疗及适当姑息疗法，如有可能，包括癌旁症状的免疫抑制疗法 |

**表 188-2**

**某些癌旁性神经综合征及其相关抗体和癌症**

| 神经综合征 | 临床表现 | 抗体 | 相关癌症 |
|---|---|---|---|
| Lambert-Eaton 肌无力综合征 | 见正文 | 抗 VGCC | SCLC( >80% ) |
| 癌旁性脑脊髓炎或亚急性感觉神经病 | 见正文 | 抗 Hu | SCLC(75% ~80%),成神经细胞瘤 |
| | | 抗 svap | SCLC,乳腺癌 |
| | | 抗 Ma | 各种癌 |
| 癌旁性小脑变性 | 见正文 | 抗 Yo | 乳腺、卵巢及其他妇科癌 |
| | | 抗 Ri | 乳腺癌(50%) |
| | | 抗 Hu | SCLC |
| | | 抗 Tr,抗 GluR | Hodgkin 型淋巴瘤 |
| | | 抗 Ma | 各种癌 |
| 边缘性脑病 | 亚急性遗忘综合征,情感障碍,癫痫发作,DDX:疱疹性脑炎。治疗内在肿瘤常能好转;免疫抑制疗效不明 | 抗 Hu,抗 svap<br>抗 Ta | SCLC |
| 斜视眼阵挛/肌阵挛 | 扫视性眼动并有共济失调和肌阵挛。主要见于成神经细胞瘤患儿。病检可见 Purkinje 细胞广泛消失。治疗内在肿瘤可使症状减轻。ACTH、类固醇及 IVIG 可能有效 | 抗 Ri<br>抗 Hu<br>抗 svap<br>抗 Ta | 乳腺癌(70%),卵巢癌<br>SCLC,成细胞细胞瘤(50%)<br>SCLC<br>睾丸癌 |
| 僵人综合征 | 进行性肌肉僵硬和紧张,并有间歇性和疼痛性肌痉挛。EMG 运动单位电位持续发放。癌症治疗佐以肌弛缓剂可获改善 | 抗 svap<br>抗 GAD | 乳腺癌,SCLC<br>乳腺癌 |
| 神经肌强直 | 弥漫性肌强硬和痉挛;可能与重症肌无力有关。肿瘤治疗及免疫抑制有效 | 抗 VGCC | 胸腺瘤 |
| **视觉综合征** | | | |
| CAR | 渐发至急性进行性视力丧失 | 抗视网膜,抗恢复蛋白 | SCLC |
| MAR | 有报告免疫抑制及除血浆法治疗有效 | 抗双极细胞 | 黑素瘤 |
| 双侧弥漫性黑色素细胞增生 | | ? | 妇科癌 |
| **未发现相关抗体的综合征** | | | |
| 失髓鞘性神经病(包括 CDP,多发性神经炎) | 感觉受累比运动及二者皆受累常见。治疗异常蛋白及除血浆法可能改善 | IGM 异常蛋白可与 MAG 及隐球蛋白交叉反应 | 浆细胞和淋巴增生性肿瘤,骨硬化性骨髓瘤,POEMS,淀粉样蛋白,SCLC,其他癌 |
| 坏死性脊髓病 | 症状与脊髓功能障碍特定水平有关。迅速恶化、死亡 | | 各种癌和淋巴瘤 |
| 运动神经元病 | 与ALS 相似,并有进行性软弱;除血浆法及治疗异常蛋白血症可能改善 | | 浆细胞和淋巴增生性肿瘤 |
| 多肌炎或皮肌炎 | 与癌关系不明,皮肌炎风险较大。治疗癌症可获改善,否则按特发性治疗 | | 各种癌 |

ACTH = 促肾上腺皮质激素;ALS = 肌萎缩性侧索硬化;CAR = 癌相关性视网膜病;CDP = 慢性失髓鞘性多神经病;DDX = 鉴别诊断;EMG = 肌电图;GAD = 谷氨酸脱羧酶;svap = 突触小泡相关蛋白;IVIG = 静脉注射免疫球蛋白;MAG = 髓样脂相关核蛋白;MAR = 黑色素瘤相关网膜病;POEMS = 多神经病,脏器肿大,内分泌病,单克隆蛋白,与骨硬化性骨髓瘤相关的皮肤改变;SCLC = 肺小细胞癌;VGCC = 电压控制钙通道。

## 神经性癌旁综合征

过去 40 年来的研究,有助于癌症相关神经综合征内在机制的阐明,越来越多的迹象提示大多数影响都是自身免疫机制引起的(表 188-2)。肿瘤表达的抗原,正常是与神经系统隔绝的,现在出现在神经元上,即"癌神经元抗体"(onconeuronal antigens)。它新的肿瘤细胞抗原产生的抗神经元抗体,循环在血清和脑脊液中,至少在有些病人会对正常抗原最初表达部位构成损害。病理检查时,脑受累区血管周围的间

质有淋巴细胞浸润(彩页10图188-1)。血清间接免疫荧光检查能发现与神经元反应的抗体。

神经性癌旁综合征的鉴别诊断包括以特发症候出现的同样综合征,化疗(第191章)和放疗(第19章)副作用(表188-3),感染(常与淋巴增生症有关),血管病(包括梗死与出血),以及代谢和营养性病变(包括激素性癌旁综合征)。

一种抗体即使对特定综合征有高度特异性,也不是能证明该抗体就是致病性的。发现循环中抗体是有用的,但不能据以诊断任何特定综合征,患者循环中可能有抗体,但并无相关临床综合征,大部分肺癌和很多乳腺癌、妇科癌症一样,都表达神经元抗体。现在还不清楚神经性癌旁综合征是由什么易感性因素引起的。除了抗体的直接损伤外,还有迹象提示由细胞介质的自身免疫机制可能亦参与其事。由于在尸检研究中发现神经性癌旁综合征患者的神经组织中有 $CD8^+$ T淋巴细胞浸润,结合有资料表明有抗体的病人(不一定都有癌旁综合征)可能比循环中无抗体而在其他方面都很相似的病人存活率高,提示 $CD8^+$ T淋巴细胞在肿瘤引导的免疫反应中可能起到有益作用。免疫反应可能是天然抗原表达失常引起的。发现神经性癌旁综合征,应注意追索通常与此有关的恶性病变(表188-1)。

## LAMBERT-EATON肌无力综合征——抗VGCC抗体

Lambert-Eaton肌无力综合征(myasthenic syndrome)是最先发现也是最常见神经性癌旁综合征之一,还是有直接证据表明自体抗体在造成临床病变中作用的唯一综合征。肺小细胞癌患者中,约1%~2%有此症候,而有此症候的病例中,2/3都潜含癌症。临床上患者以下肢近端软弱出现,持续自动收缩数秒钟后肌力即改善。自主神经症状亦常见,如口干,睑下垂,阳痿等。Lambert-Eaton肌无力综合征时,神经肌肉接头及其他部位突触前神经元(presynaptic neurons)神经递质(neurotrasmitters)(乙酰胆碱)释出缺陷。乙酰胆碱释出是由P型电压控制钙通道(voltage-gated calcium channels;VGCC)介导的,Lambert-Eaton肌无力综合征病人中,85%以上血清中都有VGCC抗体检出。诊断须作肌电图,表现为反复以>10 Hz刺激神经时,肌肉动作电位增高,这与重症肌无力(myasthenia gravis)的情况(第464章)是相反的。治疗包括除血浆法(plasmapheresis),静脉注射免疫球蛋白(IVIG)结合循环中抗体,免疫抑制(清除抗体和抑制抗体生成),以及对基础癌症的治疗等综合措施。促进神经肌肉传递的药物如吡斯的明(pyridostigmine),3,4-二氨吡啶(3,4-diaminopyridine),胍(guanidine)等,可能有助。患者还可能伴有中枢神经系统(CNS)功能障碍,如脑脊髓炎,小脑功能失常,交叉反应或抗体联合存在所致末梢神经病等。

## 癌旁脑脊髓炎或亚急性感觉神经病——抗Hu抗体

这类异源性病变能累及大脑半球,边缘系统,小脑,脑干,脊髓,背根,自主神经节等处。最常见的表现是与亚急性感觉神经病(subacute sensory neuropathy)有关的症状,如斑片性或非对称性麻木,烧灼性

**表188-3**

**放射疗法的神经并发症**

| 潜伏期(放疗后时间) | 损伤部位 | 临床表现 |
|---|---|---|
| 即发 | 脑 | 急性脑病(自限性) |
| 早期(1~4月) | 脑 | 嗜睡综合征(类固醇治疗有效) |
| | | 局灶性神经病征 |
| | 脊髓 | Lhermitte征(屈颈以颏触胸时沿脊柱向下发生的电击样感) |
| 迟发性(数月至数年) | 脑 | 认知障碍 |
| | | 局灶性神经病征 |
| | 脊髓 | 横贯性脊髓病 |
| | 末梢神经 | 末梢神经病,功能减低 |
| 其他脏器部位的继发效应(数年后) | CNS,包括神经鞘 | 继发性癌症 |
| | 动脉 | 动脉硬化提前 |
| | | 毛细血管扩张(出血风险增加) |
| | 甲状腺或甲状旁腺 | 甲状腺或甲状旁腺功能减退(早期可能为甲状腺或甲状旁腺功能亢进症状) |

CNS=中枢神经系统。

或疼痛性感觉异常,感觉性共济失调合并本体和震动感缺失等。患者还可能以亚急性小脑变性(subacute cerebellar degeneration)或脑干脑炎(brain stem encephalitis)出现,几乎所有病人都有CNS和背根神经节(dorsal root genglia)多灶性受累迹象。约75%~80%癌旁性脑脊髓炎或亚急性感觉神经病是与肺小细胞癌相关的,其余则是其他不同癌症。多数患者循环中都有抗神经元的"抗Hu"自体抗体。少数病例为针对其他蛋白的抗体,或无抗体。虽然神经元缺失伴有血管周围和软脑膜淋巴细胞浸润,但此综合征的发生机制现仍未详。

诊断须由临床资料作出,循环中检出抗体亦有帮助。磁共振(MR)扫描一般正常,脑脊液(CSF)检查可见蛋白和淋巴细胞增多。病情常在数周或数月中不断加剧,到神经系统发生严重病废时才趋稳定。治疗多不成功,但也有少数病例在免疫抑制疗法包括泼尼松和IVIG治疗下获得改善。

## 癌旁性小脑变性——抗Yo抗体

癌旁性小脑变性(paraneoplastic cerebellar degeneration)常为癌的起始表现。约90%病例有乳腺癌,卵巢或其他妇科肿瘤,肺小细胞癌,或Hodgkin病。症状常为突发性,表现如构音障碍(讷吃)(dysarthria),共济失调,眼动障碍等。在此基础上还可发生癌旁性脑脊髓炎或Lambert-Eaton肌无力综合征等症候。癌旁性小脑变性和乳腺、卵巢及其他妇科癌患者血清和CSF中已发现高效价抗Purkinje细胞抗体(抗Yo抗体),也可能发现与Purkinje细胞抗原反应的其他抗体(表188-3)。尸检可见小脑Purkinje细胞几近完全消失,炎症细胞浸润偶见。诊断根据临床症候,循环中抗体亦有帮助,但抗Yo抗体亦可见于不同小脑病变时,患者虽经随访追查,亦未发现癌症迹象。CSF可见细胞和蛋白增多,但亦可正常。MR扫描可能显示小脑萎缩,但多为正常。治疗内在癌症,偶见小脑功能明显改善。免疫抑制疗法偶亦有效。

## 治疗性辐射的神经并发症

技术进步虽已使放射治疗的神经并发症明显减少(第19章),但严重副作用仍在发生,晚期癌症患者由于系统治疗的改善,存活时间延长,这种情况可能更为多见(表188-3)。并发症可能是急性也可能是迟发性的,后者可见于放疗结束后1~4月内,或长至数月至数年。任何反应的发生风险,都与照射总剂量、照射野大小、每次分割放射量以及放射持续时间等相关。减低每次分割量,延长疗程,短期和长期风险都能减少,但个体易感性差异还不是很清楚。治疗一般都是支持性的,但嗜睡综合征(somnolence syndrome)例外,皮质类固醇治疗可能收效。颅部放疗成功多年后,偶可发生放射诱导的肿瘤,如脑膜瘤(meningiomas),神经胶质瘤(gliomas)等。

**表188-4**

**有皮肤症候并使系统性癌症发生风险增高的遗传综合征**

| 遗传综合征 | 皮肤损害 | 相关癌症 | 风险 |
|---|---|---|---|
| Torre | 多发性皮脂腺瘤,基底细胞癌 | GI及GU癌 | 高 |
| Gardner | 多发性表皮或皮脂囊肿(面及头皮),皮肤硬纤维瘤,面和头部骨瘤,GI息肉 | GI瘤 | 高 |
| Cowden | 皮肤、黏膜多发性错构瘤(毛外根鞘瘤),脂瘤 | 乳腺癌,甲状腺癌 | 高 |
| MEN ⅡB | 唇、口咽及结膜多发性丘疹性黏膜神经瘤 | 甲状腺髓样癌,嗜铬细胞瘤 | 高 |
| 毛细血管扩张性共济失调 | 面部、结膜毛细血管扩张 | 淋巴瘤 | 中 |
| 神经纤维瘤病 | 牛奶咖啡斑,腋窝雀斑,神经纤维瘤 | 神经纤维肉瘤,嗜铬细胞瘤,听神经瘤 | 低 |
| Peutz-Jeghers | 唇、口腔黏膜、手、足色素斑;错构瘤性GI息肉 | GI,胰,卵巢,睾丸等癌 | 低 |
| 基底细胞痣癌 | 多发性基底细胞癌 | 成神经管细胞瘤,纤维肉瘤 | 低 |
| Bloom | 皮肤裸露光照区毛细血管扩张性发红,身材矮小 | 淋巴瘤,白血病 | 中 |

GI=胃肠道;GU=生殖泌尿道;MEN=多发性内分泌腺瘤。

表 188-5

与癌症相关的某些皮肤和风湿性损害

| 综合征 | 临床表现 | 相关癌症 | 相关/风险度 |
|---|---|---|---|
| **皮肤** | | | |
| 黑棘皮病 | 见于体褶和黏膜的柔软、疣状棕色色素沉着 | 胃癌(及内分泌病) | 高 |
| 获得性胼胝 | 掌部角化过度 | 肺癌 | 可能低 |
| Bazex 综合征 | 肢端角化过渡性丘疹鳞屑性损害,甲营养不良 | 口咽、喉、支气管和食管鳞状细胞癌 | 高 |
| 乳房外 Paget 病 | 浅表皮炎不愈合 | 生殖泌尿道和直肠癌 | 中至高 |
| Lesar-Trélat 征 | 弥漫性脂溢性角化病 | 胃肠道癌(亦见于老人) | 可能中度 |
| 牛肚样掌 | 掌部增厚,质软 | 肺和胃癌(几皆伴有黑棘皮病) | 高 |
| 坏死松解性游走性红斑 | 圆形糜烂性红斑性皮疹,口炎 | 高血糖素瘤 | 可能中度 |
| 匐行性回状红斑 | 躯干和肢体近端同心环,可有瘙痒 | 肺癌 | 高 |
| 红皮病 | 弥漫性红斑 | 淋巴瘤 | 低至中 |
| 癌旁性天疱疮 | 疼痛性红斑损害并起疱;黏膜溃疡形成 | 淋巴瘤 | 高 |
| Sweet 综合征 | 红色小结或斑块,发热,真皮中性粒细胞浸润 | 急性粒型白血病(亦见于感染时) | 中 |
| 瘙痒 | 抓痕 | 淋巴瘤及骨髓增生症 | 低 |
| **皮肤损害并有关节炎或肌病** | | | |
| 淀粉样变性 | 蜡样丘疹和小结,偶有对称性关节炎;肾功能不全 | 多发性骨髓瘤 | 中 |
| 掌筋膜炎 - 多关节炎 | 掌筋膜增厚;远端对称性关节发炎 | 卵巢癌 | 低 |
| 脂膜炎 - 关节炎 | 皮下潮红并有压痛的小结;单或多关节发炎 | 胰腺癌(亦见于胰腺炎) | 低 |
| 嗜酸性筋膜炎 | 真皮和筋膜水肿,增厚,并有关节挛缩 | 乳腺癌,骨髓或淋巴增生症 | 低 |
| 皮肌炎或多肌炎 | 紫红色皮疹(口周红斑);Gottron 丘疹(指关节上红丘疹);近端肌病 | 各种肿瘤(主要为腺癌) | 低至中度,(皮肌炎较高) |
| **关节** | | | |
| 杵状指(趾) | 甲床角度消失 | 肺癌(亦可见于良性心肺病时) | 低 |
| 肥大性肺性骨关节病 | 长骨骨膜病;远端关节肿痛 | 肺癌 | 高 |
| 癌性多关节病 | 晚年突发性血清阴性关节炎 | 乳腺癌,肺癌 | 低至中 |
| 痛风 | 典型急性疼痛性痛风关节炎 | 急性白血病,淋巴瘤及瘤细胞更新和溶解加速 | 低 |
| **血管性** | | | |
| 白细胞破碎性血管炎 | 可触紫癜,荨麻疹,斑丘疹性皮疹,有时关节炎 | 骨髓或淋巴增生症,骨髓细胞发育不良,偶为腺癌及黑色素瘤 | 低至中 |
| 结节性多动脉炎 | 皮肤或肠系膜血管炎;发热,肌痛;关节炎;多发性神经炎 | 毛细血管性白血病 | 低 |
| Raynaud 综合征 | 典型 Raynaud 综合征征象,并常发展至指(趾)坏死或坏疽 | 淋巴瘤,白血病,骨髓瘤,肺、卵巢、小肠、乳腺、胰、肾等癌 | 低至中(50 岁以上病人) |
| 红斑性肌痛病 | 指(趾)疼痛,发红,可由阿司匹林缓解 | 骨髓增生症 | 中至高 |

## 癌旁性皮肤综合征

发现癌症的皮肤症候,对癌的早期诊断和成功治疗可能极为重要,但有些皮肤改变只见于晚期不能治愈的癌症。皮肤症候包括肿瘤对皮肤的直接侵害和癌的远隔效应。

良性皮肤改变可能是遗传综合征的仅有表现。但却可使患者终生存在患癌风险增高的问题(表 188-4)。发现这些症候,对筛查、早期诊断和家族成员的遗传咨询都很重要。

皮肤综合征与基础癌症的联系可能很难证实。与神经性癌旁综合征不同,皮肤病变一般与癌症病程是平行的,二者被诊断的时间应该是大致相同的(表 188-5)。有些皮肤损害几乎都与癌症相关,有些则是非特异性的,最常见于非恶性病变时,故与内在癌症的联系很难甚至无法肯定。

最为人熟知的癌旁综合征之一是黑棘皮病(acanthosis nigricans)(彩页10图188-2),为见于颈、腋、腹股沟和黏膜(包括唇、口咽和肛门等处)的柔软疣状色素沉着。这种损害虽然很明显是良性病损,但如患者年龄较大,特别是还有黏膜损害时,则与胃肠道恶性损害高度相关。内在癌症成功治疗后,皮肤损害亦常消失。黑棘皮病的发生机制现仍未详,有谓与细胞因子(转化生长因子-α)和胰岛素抗性有关。

诊断一种新的皮肤损害,如果它几乎都与内在癌症有关(如Bazex综合征,匐行性回状红斑〈erythema gyratum repens〉),应立即注意追查相关肿瘤。反之,诊断一种只是偶与癌症相关的常见皮肤损害(如瘙痒,皮肌炎等),应注意体检并作癌的常规筛查。

除癌旁性天疱疮(paraneoplastic pemphigus)外,癌旁性皮肤症候的病因大多皆未充分了解(第475章)。这种新近报道的综合征,表现为溃疡性和水疱性黏膜皮肤损害,并有棘层松解(acantholysis),主要相关癌症是淋巴瘤,其他淋巴增生症,胸腺癌等。患者血清中针对肿瘤抗原并与表皮细胞接合处抗原交叉反应的自体抗体效价很高;间接免疫荧光染色显示表皮细胞表面有Ig G自体抗体沉积。抗体效价可与皮肤病轻重及其治疗效应平行。

## 风湿性癌旁综合征

很多风湿性癌旁综合征虽伴有癌症,但其症候与良性对应病变几无不同(表188-5)。风湿性癌旁综合征可分为皮肤及关节性,以及关节性和血管炎性。癌旁性风湿症可能与癌症同时出现,亦可先见数年。如疑为风湿性癌旁综合征,筛查须包括体检、实验室检查和常规放射线检查(如乳房照相)。有各种风湿病的患者,以后发生癌症的风险可能增加。如Sjögren综合征(第282章)病人发生淋巴增生症的风险稍高,但其内中联系现仍未详。

与非癌旁性风湿症不同,癌旁性风湿症时起病快,晚年发生(>50岁),血清学阴性,渗液中无炎症标志物。风湿性、皮肤性和神经性癌旁综合征间有很大重合性。与骨硬化性骨髓瘤(osteosclerotic myeloma;第196章)有关的POEMS综合征(多神经病〈polyneuropathy〉,脏器增大〈organomegaly〉,内分泌病〈endocrinopathy〉,单克隆蛋白〈monoclonal protein〉和提示硬皮病〈scleroderma〉的皮肤改变)是一种罕见情况,患者因循环中一种异常蛋白(副蛋白)(paraprotein)作用,以上3种癌旁综合征皆可具备。

有一种比较常见和特异的癌旁综合征,即肥大性骨关节病(hypertrophic osteoarthropathy),表现为远端关节的寡或多关节炎及指(趾)杵变,长骨远端压痛性骨膜炎,非炎症性滑膜渗出。实验室检查可见血沉加速,骨放射检查可见长骨远端线样骨化(linear ossification),有一透明区与下方皮质分开(图188-3)。肺腺癌病人中,约10%有肥大性骨关节病。另亦见于其他肺恶性损害如肺内转移瘤时。病因不详,治疗为抗炎药对症治疗;治疗内在癌症也能使症状减轻。

皮肌炎(dermatomyositis)和多肌炎(polymyositis)也有与内在癌症相关的报道,相关性不一,有不到10%,也有高达60%的(第283章)。皮肌炎与癌症的相关性比多肌炎高。对皮肤炎病人的研究提示:他们患癌的风险增加2~4倍,包括肺、卵巢、乳腺、胃肠道和睾丸等癌。确诊为皮肌炎的病人中,真正发生癌症的可能在10%~15%。一般在诊断皮肌炎前后约1年内,发现癌症;皮肌炎病程较长,相关风险大为减低。皮肌炎病因虽仍未详,但已从皮肌炎病人中发现作用于肌肉的自体抗体。不过这些抗体尚未作充分鉴定,与肿瘤抗原似无直接关系。

## 血液性癌旁综合征

常规血液检查就可能发现血液性癌旁综合征及其内在癌症。血液性癌旁综合征可能涉及所有三系细胞。

### 血细胞

#### 红细胞

最常见的癌旁血象改变是网织细胞计数减低的正常色素正常细胞性贫血(第173章),可见于很多癌症。这种生成不足性贫血被称为慢性病贫血,注意须与癌症治疗副作用和肿瘤对骨髓直接浸润所致的贫血鉴别。它与红细胞生成素水平不应有的减低和铁不能重复利用有关。贫血是肿瘤或局部炎症细胞

释出的细胞因子如白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF)和TGF-β介导的,每周皮下注射1剂红细胞生成素(40 000单位)可治此症。要保证铁的适当摄人。胸腺癌(第266章,胸腺瘤)与一种罕见的单纯红细胞性再生不良有关,据信是自身免疫机制所致。骨髓检查可见红细胞前体缺失。

B细胞性恶性损害特别是慢性淋巴细胞性白血病(第192章)和淋巴瘤(第194,195章)时,癌旁性贫血也可能是温或冷反应抗体所致溶血性贫血(第169章)引起的。治疗须针对内在淋巴增生症,但温抗体溶血时亦可包括脾切除术;冷反应性溶血可能须作血浆置换。黏液性腺癌及化疗后,可能发生微血管病性溶血性贫血(第169章)及血小板减少。红细胞增多(erythrocytosis)为罕见癌旁综合征,与肿瘤产生红细胞生成素有关,如肾细胞癌,肝细胞癌,颅后窝肿瘤(如小脑成血管细胞瘤)(第176章,第187章)等。

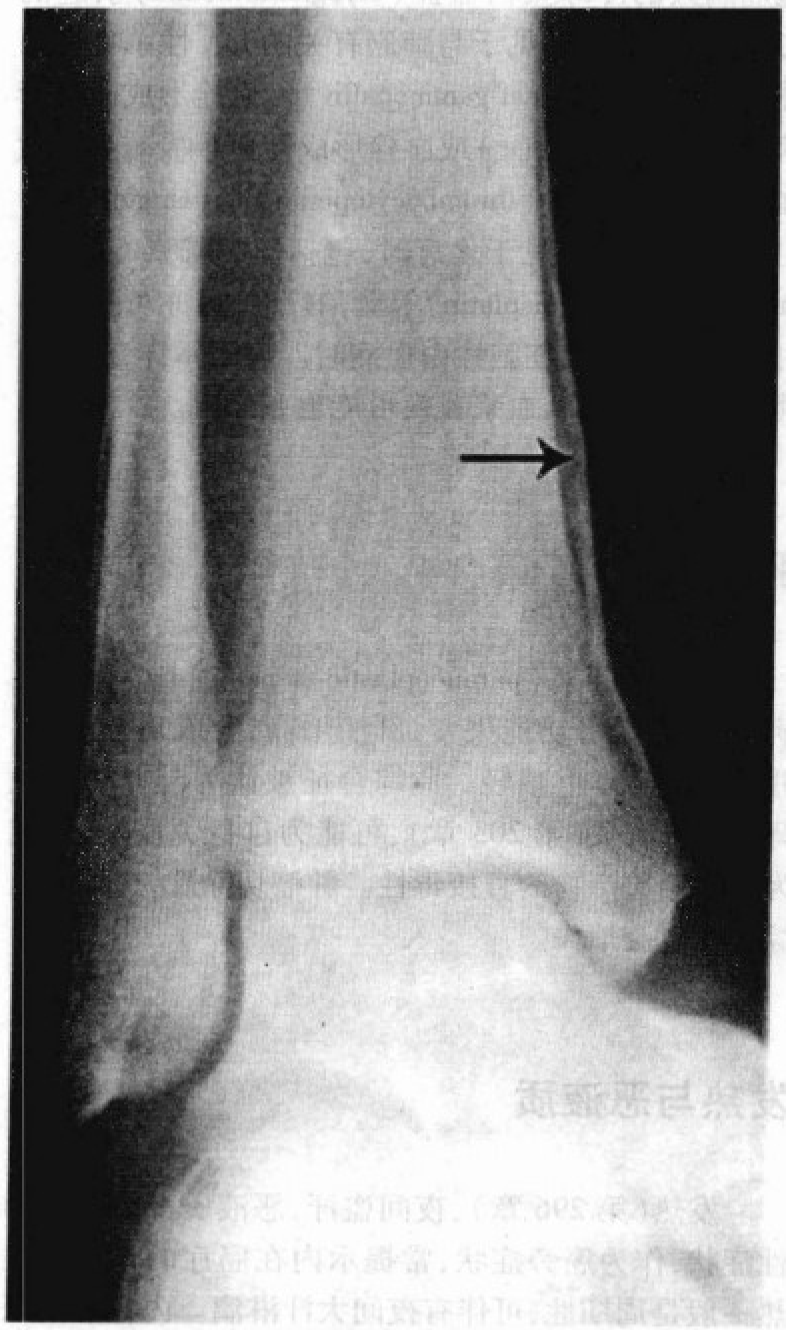


图188-3 以胫骨骨膜隆起为特征的肥大性肺源性骨关节病(箭头)。(旧金山加州大学临床放射学教授 Lynne S. Steinbach 医师惠赠。)

### 白细胞

白细胞增多(leukocytosis)是晚期癌症常见现象。此时虽须排查感染和骨髓增生症,但白细胞增多一般都是细胞因子引起的,包括粒细胞刺激因子和粒细胞-巨噬细胞刺激因子。癌旁性白细胞增多虽无需特异治疗,但却可能是预后不良的朕兆。嗜酸性粒细胞增多(第184章)可能见于淋巴增生症时。

### 血小板

血小板增多(thrombocytosis)是相对常见的癌旁征象,系肿瘤产生的细胞因子(IL-6,血小板生成素〈thrombopoietin〉)所致,但血小板计数一般不致超过100万。血小板增多无需特异治疗。铁缺乏特别是胃肠道失血则须排查。血小板减少(thrombocytopenia)除微血管病性溶血性贫血及弥散性血管内凝血(DIC)外实不多见。

## 凝血病

### 血栓形成

最为人熟知也是最先报道的血液癌旁综合征之列的是Trousseau综合征,即与癌症相关的静脉或动脉血栓形成(thrombosis)(彩页11图188-4)。血栓形成常见癌症进展时,但也可能是癌的最初征象。约10%病人的深静脉血栓形成发生在癌症之前,特别是别无其他明显危险因素的初发病例,虽已给予适量华法林(warfarin)但仍屡发血栓形成的病例,以及非寻常①部位的血栓形成(如锁下静脉,Budd-Chiari综合征,门静脉血栓形成)。重要的是要注意排查遗传性凝血障碍,特别是以深静脉血栓形成出现而无已知基础病因的较年轻病人(第78章,第180章)。

癌旁性血栓形成最常见于腺癌,特别是胃、乳腺和卵巢等处腺癌。癌性血栓形成病因复杂,可能是瘤细胞直接释出促凝介质所致(如肿瘤分泌的黏蛋白

①此处原文为"寻常"("usual"),似误。

——译者

中涎酸残基），或为肿瘤细胞引起内皮损害所致。血栓形成可能伴有低度 DIC（第 179 章）和血小板异常活化。像其他癌旁性血液综合征一样，细胞因子在构成系统性凝血机制活化上也有作用，其他可使已知癌症患者血栓形成风险增加的因素还有化疗的促凝效应，留置导管，活动受限等。

癌症相关性血栓形成的检查应包括 DIC 的检验项目，并对肿瘤所在部位出血风险细加评估，如转移至神经系统的肿瘤和累及胃肠道的肿瘤。无 DIC 证据的血栓形成，治疗开始即应以肝素抗凝。预防复发性血栓栓塞症，如病人无出血风险增加的情况，则低分子量肝素长期治疗比华法林好，❶亦可考虑静脉阻断（第 78 章，第 94 章），但此法处置有明显并发症，只宜用于别无良策可用的病例。减少血栓形成风险的最有效方法是对基础癌症的成功治疗。

## 出血性癌旁综合征

止血系统活化消耗凝血因子及血小板所致 DIC，能引起血栓形成和出血。急性 DIC 可见于多种癌症时。几乎所有急性早幼粒细胞性白血病（acute promyelocytic leukemia）（第 193 章）病人都是以急性 DIC 及其出血征象出现的，或在治疗期间发生的。白血病细胞释出的促凝物激活纤溶机制；全反式维甲酸（all-*trans* retinoic acid）和小剂量肝素，可使此型白血病的出血并发症明显减少。

癌症相关性出血性病变的其他病因还有干扰纤维蛋白多聚化的异常蛋白（副蛋白）（第 178 章），淀粉样物沉积及单克隆性丙种球蛋白病如多发性骨髓瘤（第 196 章，第 290 章），以及偶见的获得性 von Willebrand 病并有淋巴和骨髓增生症（第 178 章）等。晚期前列腺癌病人，纤溶作用可能增加（第 207 章）。

## 肾性癌旁综合征

癌症时肾脏受累，可能是肿瘤对肾实质的直接浸润，其次为癌旁综合征。涉及肾脏的癌旁综合征，可能是肿瘤相关性激素引起的（第 187 章），可能直接累及肾小球或微血管组织，也可能与肿瘤产生的蛋白有关（如淀粉样物，异常蛋白等），还可能是电解质紊乱（低钠血症，高尿酸血症）引起的。

与癌症关系最明显的肾性癌旁综合征是膜性肾小球肾炎（membranous glomerulonephritis），特征为肾病综合征范围的蛋白尿，浮肿，低清蛋白血症，镜下血尿，高血压，血栓形成风险增加等（第 119 章）。由蛋白尿程度反映的病程，应与癌症病程平行。相关癌症如肺癌（第 198 章），乳腺癌（第 204 章），胃癌（第 199 章）等。病理改变为肾小球基膜增厚，这是由于肿瘤抗原与循环中免疫球蛋白（IgG）和补体反应后，在上皮下沉积所致。其他肾小球损害如淋巴增生症特别是 Hodgkin 病（第 194 章）时发生的轻微改变型肾病；与淋巴浆细胞病（lymphoplasmacytic disease）相关的进展迅速的肾小球肾炎，以及不同癌症时伴随的其他肾小球病（包括肾病综合征及轻微改变型病变）。

肾脏微血管受累的情况不常见，可能为血管炎或微血管病所致。血管炎可能是丙型肝炎相关性肝细胞癌病人的冷球蛋白血症（cryoglobulinemia）引起的（第 202 章），偶亦见于与肺癌有关的 IgA 性单克隆丙球病（IgA monoclonal gammopathy）。血栓形成微血管病（溶血-尿毒综合征）或血栓形成性血小板减少性微血管病（thrombotic thrombocytopenic microangiopathy）（第 177 章）最常见于化疗时，包括丝裂霉素 C（mitomycin C）、顺铂（cisplatin）等药治疗时，另亦可见于各种腺癌和早幼粒细胞性白血病时。病因不详，应尽可能治疗基础癌症，血浆置换可能也有必要。

## 肝病

癌旁性肝病（paraneoplastic hepatopathy）为罕见病变，特征是肝功能失常，肝酶增高，合成功能失常，并有发热和体重减轻。此综合征被认为与非转移性肾细胞癌有关（第 203 章），可能为自身免疫效应，或为肿瘤相关产物的直接毒性。肿瘤切除后，这种罕见综合征也会消失。

## 发热与恶液质

发热（第 296 章），夜间盗汗，恶液质都是非特异性症状，作为癌旁症状，常提示内在癌症的诊断。发热一般是周期性，可伴有夜间大汗淋漓。内在肿瘤获治后，症状即可消失，而肿瘤复发前，发热常亦再现。如肿瘤治疗已无可能或无效，可 24 小时应用非类固醇抗炎药或类固醇，也能使生命质量明显提高。发热

虽最常见于淋巴增生症(第194章,第195章)、肾细胞癌(第203章)和白血病(第192章,第193章),但也可见于其他癌症。

恶液质(cachexia)即癌症消耗综合征,可能是单项最常见癌旁综合征,约80%癌症患者终难幸免。临床表现为食欲不振,肌肉消瘦,皮下脂肪丧失,疲惫无力等。它可能是多种因素造成的,包括蛋白质流失,吸收不良,免疫调节失常,以及在癌症性能量消耗增多的情况下,葡萄糖周转的增加。内在癌症如获成功治疗,可使情况改变,但很多病例治疗上已无能为力。高浓度乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)(液态)每日400~800 mg,可使食欲明显改善,体重增加。皮质类固醇可能也有帮助。

细胞因子在诱导发热和恶液质上的作用是清晰可见的。像TNF-α(即过去所称恶液质素〈cachectin〉),白介素(包括IL-1和IL-6),干扰素-γ等,都是肿瘤及宿主正常细胞(如巨噬细胞)在炎症反应中直接产生的,而使宿主陷于分解代谢状态(catabolic state)。细胞因子作用于下丘脑温度调节中枢,即可直接引起发热(第296章)。除肿瘤负荷和产生细胞因子外,癌症治疗的副作用,肿瘤浸润对肠管的封闭作用或吸收不良,精神抑郁等,也能引起恶液质或使之加剧。以阻断TNF产生的药物治疗癌症恶液质,理论上很有诱力,但这样的药物是否也会阻断抑制肿瘤生长的细胞因子,也是令人生忧的。此外,还有前临床资料提示作用于甲状旁腺激素相关蛋白的抗体,可能阻断癌症时炎症性细胞因子的产生,但临床应用价值如何,仍待澄清。

## A级论证文献

❶Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med, 2003, 346:146 - 153.
本文作者等证明:低分子量肝素预防癌症患者的复发性静脉血栓栓塞症疗效比香豆素类华法林为佳。

## 推荐阅读

Braverman IM. Skin manifestations of internal malignancy. Clin Geriatric Med, 2002, 18:1 - 19.
有关人体内部肿瘤皮肤症候的综述。

Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. Bailliere's Clin Rheum, 2000, 14:515 - 533.
癌旁性风湿综合征综述,讨论发生机制,附有精彩图片。

Rosenfeld MR, Dalmau J. Current therapies for paraneoplastic neurologic syndrome. Curr Treat Options Neurol, 2003, 5:67 - 77.
癌旁性神经综合征的当前治疗,最佳疗法是治疗肿瘤本身,但早期病例免疫抑制疗法也有帮助。

Sutton I, Winer JB. The immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes. Clin Sci, 2002, 102:475 - 486.
讨论抗体与神经性癌旁综合征的关系。

(王贤才 译;全如瑊,范铭 校)

# 第 189 章

# 肿瘤标记

Dennis L. Cooper

自从首次报道在结肠癌中使用血清癌胚抗原(CEA)以来,已有越来越多的血清肿瘤标记(tumor markers)被认可用于判断预后和疗效。肿瘤标记也可能远早于其他征象就显示出疾病的进展和复发。但是肿瘤标记的早期诊断价值显然是视肿瘤而异的,有些可使费用增加(鼓励进一步测试),而病人生命质量及生存时间并未得到改善。临床医生应熟悉那些诊疗价值已被证实的肿瘤标记(表 189-1),对那些只对病理诊断工作重要的组织肿瘤标记则无需给予更多关注。

## 结肠直肠癌

### 筛查

当初曾认为 CEA 血清水平的升高就表示有结肠直肠癌,但现在认识到,CEA 水平的异常可见于多种腺癌(肺、乳腺、胰腺和胃),以及甲状腺的髓样癌和某些头颈部鳞状细胞癌。此外,血清 CEA 在结肠癌早期常不增加,但在吸烟者却可能有所增加,还见于多种良性情况,包括支气管炎、憩室炎、消化性溃疡病、纤维囊性乳腺病,以及一些肝脏疾病。鉴于 CEA 对于结肠直肠癌缺乏敏感性(有病的人中试验结果异常的人的百分比)和特异性(无病的人中试验结果正常的百分比),所以 CEA 不能认为是一个有效的筛查试验。

### 判断预后

术前 CEA 的增高似可提供一个同 Dukes 分期无关的预后信息。有一项大规模的研究,在一组病变还没有明显穿透肠壁的病人中,术前 CEA 超过 2.5 ng/mL 时复发的风险增高 1.62 倍。当 CEA 大于 10 ng/mL 时,复发风险则增高至 3.25 倍。在复发病例中,术前 CEA 水平较高的病人出现复发的时间也短。可是,由实际的观点来看,目前查出一个较高的 CEA 值其意义有限,因为还没有证据说明采取一个不同的或是更强烈的疗法(如辅助性化疗)就可以得到一个更好的结果。

**表 189-1**

**血清肿瘤标记在筛查、预后、疗效监护和检查复发中的应用**

| | | 用途 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 肿瘤 | 标记 | 筛查 | 预后 | 疗效监测 | 探测复发 |
| 结肠直肠 | CEA | 否 | 是 | 是 | 是 |
| 卵巢 | CA-125 | 否 | 否 | 是 | 是 |
| 睾丸 | hCG, AFP | 否 | 有些在研究中 | 是 | 是 |
| 前列腺 | PSA | 是或否? | 是 | 是 | 是 |
| 乳腺 | CA-15-3, CA-27.29 | 否 | 否 | 是 | 是 |
| 非 Hodgkin 型淋巴瘤 | LDH | 否 | 是 | 否 | 否 |
| 骨髓瘤 | $\beta_2$-微球蛋白 | 否 | 是 | 是 | 是 |
| 肝癌 | AFP | 否* | 否 | 否 | 是 |

*筛查对有肝炎史的亚洲病人有用。美国和欧洲肝硬变病人也常用 AFP 和超声追查,但并无资料支持 AFP 的应用。

AFP = 甲胎蛋白;CEA = 癌胚抗原;hCG = 人类绒毛膜促性腺激素;LDH = 乳酸脱氢酶;PSA = 前列腺特异性抗原。

### 监测治疗反应

已有转移的结肠直肠癌病人治疗期间,如别无简便方法(体检或放射检查)评估疗效,即可作CEA测定。面对这类情况(如腹膜癌症〈peritoneal carcinomatosis〉),治疗期间每2~3月即应作一次CEA测定。两次CEA测定值均超过基值,即可认定病情发展(即使未被放射检查证实)。

### 癌胚抗原(CEA)增高和再次探查手术

少数局限性复发及单个肝转移病人,可由二次切除治愈,而手术后CEA水平正常的病人,由CEA检查发现可切除性复发损害,可能是成本效益最好的检测项目。被认为适合手术治疗的病人,每2~3月应作一次CEA测定。如经复查CEA测定结果仍不正常,就应考虑进一步深入检查。对CEA增高而其他放射检查结果正常的病例,正电子发射体层摄影(positron emission tomography)可能是确定复发性损害的最佳诊断技术。但如不考虑手术,则并无资料提示要先作CEA再开始化学治疗。

## 卵巢癌

### 筛查

和在结肠癌中使用CEA一样,CA-125对于卵巢癌的诊断,敏感性和特异性都不高(第205章)。一期病人(只限于一侧卵巢)中可有50%的CA-125正常,而且CA-125在其他类型的腺癌中也可升高。此外,在子宫内膜异位、盆腔炎症性疾病、良性卵巢囊肿、妊娠早期、月经,以及肝脏疾病的病人中,也曾有升高。由于CA-125的特异性有限而卵巢癌的患病率不高,估计CA-125异常的妇女中只有不到5%可在腹部探察手术中发现卵巢癌。即或使用CA-125筛查只限于已发现盆腔肿瘤的妇女,其阳性预测值(CA-125异常的妇女中发现有卵巢癌的所占百分比)还决定于妇女的年龄。因为良性情况中CA-125升高的案例在绝经期妇女中更多见,所以在已发现盆腔肿块的绝经期妇女中也只有15%~36%会发现卵巢癌。另一方面,在50岁以上、已发现盆腔有肿块、同时CA-125升高的妇女中,可有80%~90%会发现卵巢癌。在这些病人中,如果CA-125大于6.5 U/mL,则93%会发现卵巢癌。这后一类型的病人最好转给妇科肿瘤专家,他们可以在第一次开腹时就进行彻底的治疗。

还有重要的一点,虽说绝经期妇女发现腹腔肿块同时CA-125升高很可能是卵巢癌,但正常的CA-125却不能排除卵巢癌的可能性。在一组调查有腹腔肿块而同时CA-125升高的妇女中,18%~28%并没有发现异常。

### 监测治疗反应

CA-125可能是反映治疗效应的最敏感指标,特别是已对肿瘤作过最佳缩减(debulked)手术的病例。而且,监测CA-125要比追踪CT节省。研究表明,CA-125水平下降50%~75%对应50%的肿瘤缩小。此外,CA-125的下降率还提供预后信息。根据一组研究,如果CA-125 <10 U/mL,经3轮治疗后的中位存活期限为60个月;而如果>100 U/mL,则中位存活期限只有7个月。

不过,CA-125对于检测微观病变来讲,其灵敏度有限。有约60%或更多的CA-125升高的晚期卵巢癌病人,会对治疗有良好反应,其中不少人的CA-125会降至正常。但是,甚至于在这后一组病人中,在再次手术探察时发现只有约50%的病人得到病理学完全缓解,而且病理学完全缓解的病人中还有约50%的病人最后又复发了。这些结果显示,要有相当量的病变才能导致CA-125的异常,这一点也可以根据另一方面的情况推论出来:对于检测早期卵巢癌,CA-125的灵敏度很差。

化疗后CA-125水平倍增,无论对过去测定已恢复正常的病人还是一直保持异常的病人,都表明病情正在发展。但CA-125测定值增加,应由至少1周后的再次复查证实。虽然卵巢癌的二线治疗正在增多,但尚未显示早期证实病情发展在总体存活率上有何好处。

## 乳腺癌

### 筛查

到目前为止还没有证据说明,现在最常使用的肿

瘤标记，CA-15-3 或 CA-27.29，对乳腺癌病人的筛查有什么作用(第 204 章)。这两个标记在早期通常并无异常，而且对于乳腺癌也并无特异性。

### 监测治疗反应

和卵巢癌的情形类似，肿瘤标记对监测治疗反应可能是很重要的，特别是对于无法用体检或放射检查随访的病人。例如病人的病局限于骨时，用骨扫描发现要比用肿瘤标记晚几个月。同样的，在腹腔肿瘤的病人，可用肿瘤标记检查替代更昂贵的 CT。还有一些资料提示在这种情况下，CA-27.29 可能比 CA-15-3 要好。

对于使用激素疗法的病人用肿瘤标记时有必要说明，有的病人在开始激素治疗几个星期或几个月后可能会出现"复燃"的情况(临床病情恶化而肿瘤标记上升)。由于这些病人预计会有好的后果，所以不要过早地改变疗法。

### 病情发展

CA-15-3 和 CA-27.29 水平增高可能比其他反映病变复发的证据早出现数月。不过它们虽已广泛用于这一目的，但并无资料显示根据肿瘤标记增高来修订或启用新的治疗，能使病人存活率及生命质量有何提高。

## 前列腺癌

### 筛查

前列腺癌(prostate cancer，第 207 章)是美国男子中诊断最多的恶性损害，每年约发现 190 000 例。由于病变发展到前列腺外即常难根治，因此人们在开发还只限于前列腺内的癌症的试验上，表现出很大热情。对大系列无症状男性进行队列研究，使用前列腺特异性抗原(PSA)总要比肛门指检多查出 1/3 的癌症病例。可是因为仅仅使用指检就查出过数目不等的癌症病例，所以主张筛查的人推荐使用两者。不过，常规使用 PSA 以检测局限于器官内的前列腺癌还有争议(第 11 章)。如果用 4.0 ng/mL 作为正常和异常的分界值，那么癌症还局限在器官内的病人中就会有 38% ~48% 的人因为其值在正常范围内而被漏掉了，只有 2/3 病人的肿瘤还局限在前列腺内。反之，由于 PSA 筛查特异性差，大量无前列腺癌的男子将求助于活检，不仅由此带来发病率，也使医疗费用增加，而无任何获益。实际上，约 75% PSA 在 4 ~ 10 ng/mL 间的男子是没有前列腺癌的。

近来发现循环中 PSA 有不同形式；前列腺癌产生的 PSA 常与血浆蛋白结合，而正常细胞产生的 PSA 则更多是游离状态的。因此正常高值(2.3 ~4.0 ng/mL)或边缘性增高(4.0 ~ 10.0 ng/mL)的 PSA，对一位游离 PSA 百分数较低的病人就更加令人担心了。如把活检限定在游离 PSA 百分数低的病人，则约 20% PSA 为 4.0 ~ 10.0 ng/mL 的病人活检可以避免，但它也会使前列腺癌的检出率稍有减低。充分利用游离 PSA 百分数，尚须深入研究。

PSA 检查虽使分期工作得到很大改善，但却没有什么证据表明过去 10 年来前列腺癌相关死亡率的下降，与前列腺癌筛查有何联系。再者，由于终生患前列腺癌的风险(16%)比前列腺癌相关死亡率(3.4%)高得多，因此使人担心很多并无生物学活性的病变(biologically indolent disease)是否被治疗过头了。根治疗法引起的阳痿和尿失禁以及在早期病变的最适治疗上尚未取得共识，也使这个问题更为突出。因此有些专家不主张对前列腺癌进行筛查的作法，有些专家则认为是否筛查，要因人制宜，而且要在就筛查的可能利弊、随访性诊断操作和可能实施的确切治疗等问题与病人深入交谈后，才能建议 PSA 筛查(第 11 章)。由于发现局限于脏器内的癌症，须经 10 年以上随访，才有可能减低死亡率，因此筛查对象只限于预期寿命在 10 年以上的病人。

### 首次治疗

抱着根治目的切除的前列腺癌中，有 50% 左右在手术时已不局限于前列腺中了。近来，根据一大系列队列研究的病人数据，将 PSA、Gleason 记分和 TNM 分期都结合在一起设计出列线图(nomogram)，可以算出癌症已侵出前列腺之外的概率(第 207 章)。在理论上讲，可使用这些数据为想采用决定性疗法的患者提供咨询，但是各种类别病人究竟什么是最佳的疗法还没有确定。

### 判断决定性疗法是否足够

因为 PSA 是器官特异性的，病人完全切除前列

腺癌后就应查不出PSA。因此,在手术6~8个星期之后还可查出PSA通常说明疾病还存在。同样的,手术后再出现可查出的PSA就表示前列腺癌在复发。经可能治愈的放射治疗之后,如果PSA不降到1.0 ng/mL以下,就有可能是癌症在局部或全身扩散了。但对此应如何补救目前还没有一致的意见。

### 监测激素消除疗法的反应

雄激素消除疗法(androgen ablation therapy)是对于已发生前列腺癌转移的病人的最有效的疗法。虽说现在知道雄激素消除疗法不是通过它的抗肿瘤作用来减少PSA,但对于接受雄激素消除疗法的病人,PSA仍然是一个良好的肿瘤标记。有几项研究也证明,雄激素消除后PSA下降的速率和深度,与疗效维持的时间平行。只要PSA不上升,疾病就很少会有进展的。

## 睾丸癌症

### 筛查

人类绒毛膜促性腺激素(hCG)和甲胎蛋白(AFP)对筛查没有价值,因为在第Ⅰ期肿瘤中,只有不到20%的病人可以发现它们(第206章)。

### 诊断

虽然有15%的精原细胞瘤性生殖细胞瘤(seminomatous germ cell tumor)hCG增高,但高浓度的hCG更常同非精原细胞肿瘤成分有联系;而AFP的升高可诊断非精原细胞肿瘤。区分这两者的意义在于,非精原细胞瘤性生殖细胞瘤(NFGCT)需要化疗,而局限于腹腔的且不大的精原细胞瘤则可作放射治疗。在中线(松果体、纵隔和腹膜后)未分化肿瘤患者,显著升高的生殖细胞标记可诊断睾丸的或生殖腺外的生殖细胞肿瘤而无需活组织检查。不过,轻度增高的hCG还可见于肺、胃肠道和卵巢的肿瘤,因此不能据以诊断生殖细胞肿瘤。

### 疗效监测

由于89%非精原细胞瘤性生殖细胞瘤病人都有hCG或AFP增高,因此可用于监测化疗效应,或在治疗后监测复发。化疗期间,hCG水平每3日一般即应减半,而AFP的半衰期是7日。但是由于生殖细胞对治疗极为敏感,因此化疗开始后早期暂时增高,以后再下降的情况也不乏见。肿瘤标记未以应有速度下降的,可能表明治疗尚须强化。化疗后肿瘤标记恢复正常,几乎都有残余损害存在。诊断时肿瘤标记极高的病人,可能要到治疗完成后1~2月,才能恢复正常。约2/3标记物正常而有肿块残余的病人,仍有残余病变,其余则是瘢痕组织或畸胎瘤(teratoma)。

## 肝细胞癌

### 筛查

目前还没有证据提示AFP是筛查肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)的有效方法(第202章)。癌症较小时,AFP测定很少会有明显增高,肿瘤无论大小,都更易由超声和螺旋CT扫描检出。由影像检查发现的肿块,又发现AFP增高,则支持肝细胞癌的诊断。但AFP增高并非特异性,如AFP增高的慢性肝炎病人中,真正发生肝细胞癌的只是少数。

## 多发骨髓瘤

### 预后

多发骨髓瘤(multiple myeloma)是一个淋巴组织增生性恶性疾病,在几个月到几年内必死(第196章)。由于即或在同一临床分期内疾病的侵袭性也有极大的变异性,最好把这些病人都视为很严重而值得考虑实验性治疗如骨髓移植。虽然已试用过多种临床试验和化验来判断多发骨髓瘤的预后,但$\beta_2$-微球蛋白($\beta_2$-M)的水平仍然是最重要的(也是一般都可做到的)预后因子。在一项合作研究中,$\beta_2$-M水平$<6\ \mu g/mL$的病人平均中位存活期为36个月,而$\beta_2$-M $>6\ \mu g/mL$的平均只有23个月。$\beta_2$-M $<6\ \mu g/mL$、血清白蛋白$>3.0$的年轻($<60$岁)病人的中位存活期推测在48个月,血清白蛋白较低而$\beta_2$-M较高的年老病人则平均存活只略超过1年。

## 监测

在治疗之后，$\beta_2$-M 的水平一般和血清单克隆蛋白质的下降是平行的，但持续增高的 $\beta_2$-M 偶尔指示病人只是有短暂好转。对于轻链疾病和非分泌型骨髓瘤的病人，他们没有可测查的血清单克隆蛋白质，这时可用 $\beta_2$-M 来追查对治疗的反应。

# 非 HODGKIN 型淋巴瘤

## 预后

临床分期、体能状态(performance status)和血清乳酸脱氢酶(LDH)水平，被认为是新诊断非 Hodgkin 型淋巴瘤的最重要预后因素(第 195 章)。治疗前血清 LDH 水平增高都是不良危险因素，也许是生长速度快和肿瘤负荷大的反映。LDH 水平增高的晚期病变或体能状态不佳病人，能由常规治疗获得持久缓解的概率不到 50%。这些病人应考虑试用更为积极的治疗。

## 监测治疗反应

和治疗前 LDH 的数值不同，在治疗期间取得的数值可能很难解释。在某一项研究中，LDH 在治疗期间一直增加了 2 ~ 4 倍，直到治疗结束后还维持了 1 个月。此外，LDH 在用造血细胞集落生成因子治疗的病人中也都是增高的，推测是由于骨髓中祖细胞的周转率的增加。

# 起源不明的肿瘤

以癌症为主诉的病人中，有 5% ~ 10% 不知其原发部位(第 210 章)。虽然查出是鳞状细胞可将其部位限局在头颈、肺、皮肤和宫颈，但更常见的却是腺癌和分化不良的肿瘤。肿瘤标记一般无助于明确原发部位从而推荐适当疗法。但有重要例外，即由血清 PSA 水平增高发现前列腺癌，由 AFP 和 hCG 发现生殖细胞肿瘤。

## 推荐阅读

Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 2001, 19:1865 - 1878.

美国临床癌症学会为肿瘤标记物在乳腺和结肠直肠癌中应用提出的 2000 年最新指导原则。

Schrohl AS, Holten-Anderson M, Sweep F, et al. Tumor markers: From laboratory to clinical utility. Mol Cell Proteomics, 2003, 2:378 - 387.

肿瘤标记物从实验室到临床应用(综述)。

Tanguay S, Begin LR, Elhilali MM, et al. Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection. Urology, 2002, 59:261 - 265.

测定游离 PSA 和游离 PSA 与 PSA 总量之比，可使对前列腺癌诊断的准确性提高。

(宁敏磊 全如瑊 译；曾汉英，范懿 校)

# 第190章

# 癌症预防

Gilbert S. Omenn

估计美国在2001年有55万人死于癌症,占总死亡数的23%;约130万人新诊出癌症(未计入100万皮肤鳞状细胞癌和基底细胞癌以及10万以上原位癌的病例)。人们对癌症的恐惧、癌症及其治疗给病人带来的痛苦,以及目前疗法对很多常见癌症的治疗作用有限,这都使预防工作癌症成为临床医学和公共卫生中优选的考虑。

无论男女,头一名癌症杀手就是肺癌(第198章),随后在男性是前列腺(第207章)、结肠直肠(第200章)及胰腺癌,在女性是乳腺(第204章)、结肠直肠、卵巢和胰腺癌(第205章)(图190-1)。有9种癌症可通过筛查发现(乳腺、结肠、直肠、宫颈、前列腺、睾丸〈第206章〉、舌〈第197章〉、口和皮肤〈第209章〉),它们构成早期诊断的目标。目前还没有有效的筛查方法可以查出胰腺癌和肺癌,但胰蛋白酶原活性肽(pepsinogen active peptide)和螺旋CT扫描分别用于二者的筛查已在研究中。过去10年中,经年龄校正的癌发生率和死亡率虽在减少,但在老人和不断扩大的美国人口中,癌症总死亡率仍在增加。种族差异亦须关注:几乎所有部位的肿瘤,美国黑人男子和女子的发生率都比白人高,存活率也较低。

预防癌症的主要方法是要求行为上的改变(表190-1),尤其是吸烟(第14章)、饮酒(第17章)、膳食(第12章)、体力活动(第13章)以及与性行为有关的感染(第345章)等方面。减少接触来自各方面的致癌物质则为辅助措施。此外,使用激素、营养、药物等方法进行预防,以及对于可查出有癌症易感性的人进行遗传筛查、咨询和治疗等等措施,都正在积极研究之中,特别是对已有癌旁性(paraneoplastic)症候的病人。对于结肠和乳腺癌症已找出了新的动物模型以及结肠和乳腺癌的高风险遗传标记,这都使我们能以在科学的基础上探寻筛查手段和检查试剂,以及矫正危险因子的途径。

## 戒烟和预防吸烟(第14章)

与吸香烟有关的疾病是20世纪的一个流行病,而且目前还在向全球蔓延。吸烟是肺、喉、口腔和食管癌症的主要原因(风险约为不吸烟者的10~20倍),还促进白血病以及胰腺、膀胱、肾脏、胃和宫颈癌症的发病(风险约增加两倍)。对于肺,吸烟和化学及放射等致癌因子起协同作用;对于食管和口腔,则和酒精起协同作用。过去的吸烟者,过了几年(直到4年)以后,比起一直吸烟的人来,相对风险也逐渐减低。但是,和发生冠心病的风险不同,曾吸烟的人发生肺癌的绝对风险也许永远不会下降,而且肯定不会降至不吸烟者的水平;增加速度似与从不吸烟者随着年龄增长而缓慢增加的速度相当。低焦油、低尼

**表190-1**

**各种可预防因子所致癌死亡数在癌症总死亡数中的比率**

| 因子 | 最佳估计 | 估计范围 |
|---|---|---|
| 烟草 | 30 | 25~40 |
| 酒 | 3 | 2~4 |
| 膳食 | 35 | 10~70 |
| 食品添加剂* | <1 | -5~2 |
| 生殖/性行为 | 7 | 1~13 |
| 职业 | 4 | 2~8 |
| 一般污染 | 2 | 1~5 |
| 工业产品 | <1 | <1~2 |
| 医疗操作 | 1 | 0.5~3 |
| 地球物理因素† | 3 | 2~4 |
| 感染 | 10? | 1~? |

*减号表示抗氧化剂及其他添加剂可能有益。

†包括紫外线和宇宙辐射。

由 Doll R, Peto R. The causes of cancer: Quantitave estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst, 1981, 66:1193-1308. 这些结论和估计,在Colditz等主编的特别增刊Cancer Causes & Control 7(Suppl. 1),1996中又有更新和确认。




**图 190-1** 美国 2003 年癌症的主要发生部位和死亡估计。（由 Cancer Facts and Figures 2003, Atlanta, American Cancer Society, 2003.）

古丁和有过滤嘴的香烟并没有多少或根本没有保护作用，因为吸这些产品的人吸得更勤，吸时也更用力。近年还有人向儿童和青年推销无烟烟草和鼻烟。但在嚼烟草的人有一半的口腔中可出现白斑（第 197 章），这个口腔黏膜上皮的白斑是个癌前病变，有 5% 的风险发展为上皮样癌。最后，环保署已宣布环境中弥漫的烟草烟，或称"二手烟"，也是一个明确的致癌原因；每年有 6000 例肺癌被国家研究委员会归因于环境中的烟草烟。

有大量文献都说明，劝说人戒烟和保持戒烟是多么困难。每年约有 5% 的人自己戒烟，至少戒了 6 个月。医生可起关键作用，催促病人戒烟并指导他们寻求代用品、参加互助小组和使用药物以免反复。工作单位、家庭、社区和医生的鼓励是必要的；提高烟草制品的税率（价格）也有助减少吸烟，特别是对于年轻人、少数民族和妇女。

## 饮酒适度（第 17 章）

国立癌症研究所的膳食指南建议，如饮用酒精饮料，务必要适度。酒精同食管、口腔、咽部和喉部的癌症高度相关，同肝脏、直肠、胰腺癌症的关系也是如此。它同吸烟和不良饮食有协同作用，特别是对口腔和食管来说。

## 膳食（第 12 章）

健康饮食指南强烈推荐减少脂肪和增加纤维，这可简单地记为"一天 5 次"的水果和蔬菜。这个建议旨在预防结肠、乳腺和前列腺癌症以及心脏和肠道疾病。

典型的美国膳食有 39% 的热量来自脂肪，约合

每天150 g。据一项妇女保健的可行性研究,45~69岁妇女把她们膳食中脂肪平均摄入量减至所需能量的25%以下,共2年。减少膳食中脂肪摄入量是妇女保健计划中的主要内容,这是一项以激素补偿疗法、钙、维生素D、膳食和运动,减少绝经后妇女乳腺癌、心脏病和骨质疏松症的大规模试验。高钙摄入对结肠癌可能也有防护作用。[●]分析脂肪摄入,涉及很多变数,包括热量百分数,每日克数,饱和还是不饱和脂酸,以及该膳食的持续时间。脂肪在结肠能影响胆碱,固醇底物,粪便中微生物丛。每种癌还有其他混淆或互动危险因素。体重指数(body mass index)≥30 kg/m$^2$可使绝经后发生乳腺、子宫内膜、结肠直肠、肾细胞、胆囊等癌的风险增加。

西方国家的结肠癌发生率最高,这与他们的精致糖类摄入量高有关,而非洲和亚洲人膳食中常为富含天然纤维的食物,结肠癌发生率也低。西方国家中,芬兰人的结肠癌发生率低,他们每天纤维平均摄入量是31 g,而丹麦和纽约人的脂肪摄入量虽相似,但每日纤维摄入量为17 g,结肠癌发生率高。"纤维"是指植物纤维,能抗拒人类酶的消化,种类繁多,故甚难测定。可溶性纤维(口香糖,果胶,黏浆,半纤维素)可使胃排空迟延,葡萄糖吸收减慢,血清胆固醇减低,而对体积和通过时间的影响较小。难溶性纤维可使粪量增多,肠通过时间缩短,纤维素和半纤维素以谷物中含量最多,木质素(lignin)多在浆果,果胶多在柑橘和苹果。虽然有些流行病学研究提示,膳食中纤维摄入增多与结肠直肠癌发生率减低有关,但高纤维摄入的随机试验并未使息肉复发率减低。[●,●]

## 增加体力活动

改变静坐或不活动的生活方式,有益于心血管、呼吸、肌肉、认知和代谢系统。增加体力活动似乎对于结肠癌有相当的预防作用。在跨国和跨文化研究化学预防时,要考虑体力活动差别的影响。

## 减少环境和职业性致癌理化及感染因子的接触

### 致癌化学因子

石棉纤维、无机砷化合物、二氯甲基醚、铬化合物、芥子气、镍尘,和来自煤炭和石油燃烧的多环芳香烃,都是致肺癌原(第198章);氯乙烯可引起肝脏的一种特殊的血管肉瘤(第202章);有些农业杀虫剂和非Hodgkin淋巴瘤有关(第195章);芳香胺染料可致膀胱癌(第203章);皮革生产和异丙醇制造都同鼻癌有关(第197章);苯可造成急性髓细胞性白血病(第193章)。烟草的燃气可能是最常见的化学致癌原,其次可能就是木炭烧烤的兽肉和鱼肉了。

### 物理因子

紫外线是皮肤癌症的主要原因,包括黑色素瘤和唇癌。由光化学性角化症(actinic keratoses)发展为鳞状细胞癌的风险,在器官移植和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染后出现免疫抑制现象时,大为增加。这些病人需要预先切除这样的癌前病变并严格地避免日晒。电离化辐射(包括放射疗法)会增加在一切辐照部位的癌发生率(第19章)。据环保署估计,每年有多达21 000例肺癌(第198章)是由家中放射α-粒子的氡气造成的;对此现在已有简便检测和排放方法,以减少接触和风险。非电离化辐射和电磁场,以前曾怀疑可增加白血病和脑瘤,总结现在资料似乎并无风险。

### 感染因子(第186章)

某些癌症和特定感染有因果关系:原发性肝细胞癌同慢性乙型和丙型肝炎有关,并与黄曲霉毒素(aflatoxins)有协同作用(第202章);宫颈癌同某些人类乳头状瘤病毒(第205章);Burkitt淋巴瘤和鼻咽癌同BE病毒(第197章);Kaposi肉瘤和非Hodgkin淋巴瘤同HIV-I;T细胞白血病同I型人类T细胞白血病病毒(第193章);膀胱癌和肝胆管癌分别同住血吸虫(*Schistosoma haematobium*)和中华枝睾吸虫(*Clonorchis sinensis*);以及胃癌同幽门螺杆菌(第199章)都有关。在环境中控制寄生虫,用抗生素治疗幽门螺杆菌,用干扰素治疗肝炎,以及用疫苗预防病毒和幽门螺杆菌感染,应成为有效的防癌措施。例如,在台湾全人群范围内对新生儿进行乙型肝炎疫苗注射,在丙型肝炎发现前,预期能消灭原发性肝癌在该地的肆虐。丙肝疫苗现正开发中。

### 药物制剂

烷化剂可以导致白血病(第193章);雄激素和

同化固醇可引起肝癌(第 202 章);萘氮芥(chlornaphazine)可造成膀胱癌;雌激素可引致阴道和宫颈(乙烯雌酚)癌、子宫内膜癌(绝经后使用雌激素),或肝和宫颈癌(类固醇避孕药)(第202章,第205章);硫唑嘌呤和环孢菌素等免疫抑制剂可致非 Hodgkin 淋巴瘤和皮肤癌(第 209 章);而含非那西丁的镇痛药则导致肾盂肿瘤。因此慎重选药并仔细观察非常必要。

## 化学预防

现在全世界都在进行化学预防剂的人群试验。从化学角度来说,可用于已发现癌前病变者的药物,是最实惠的,因为这些人的风险和受益都比一般群体大得多。在这些人中对候选药物进行随机试验,成本效益也高得多。相形之下,在一般群体中作一级预防试验,甚至是在已发现可使癌症风险增加的环境、行为或遗传因素的人士中作这样的试验,需要的人数较多,干扰和随访时间更长,才能确定终点,找出发生率上的差异。许多候选的制剂是天然产品、食品成分或因其他用途已被批准使用的药物,从而使开发费用大为减低。各式各样的制品阻断前致癌物的活化,加强致癌物的解毒,阻断致癌作用,或使细胞对致癌作用不敏感。

抗氧化剂(维生素 E,C 和硒),异黄酮类(isoflavones),豆类中植物固醇(phytosterols),绿茶中多酚(polyphenols),洋葱和大蒜中的有机硫化合物,咖喱中的姜黄素(curcumin),以及其他很多细胞增生或肿瘤促生的植物抑制剂,现正接受动物模型试验,或在Ⅰ、Ⅱ期人体研究中。目前化学预防的最活跃领域是侧重在花生四烯酸(arachidonic acid)代谢物的选择性抑制上,包括可诱导性环氧合酶(Cox-2)通路的前列腺素(prostaglandins)和血栓烷(thromboxane)以及12-,5-,8-脂氧合酶(Lox)通路的白三烯(leukotrienes)和氢二十碳四烯(HETE)酸。这项工作是根据阿司匹林、吡罗昔康(piroxicam)、舒林酸(sulindac)及其他非类固醇抗炎药的阳性发现提出的。关节炎和哮喘病人中作用于这些通路的塞来昔布(celecoxib),罗非昔布(rofecoxib)及其他很多已获准和正在推出的药物,已在细胞培养、动物模型和早期临床试验中,表现出不俗的抗癌生成效应。很多药物在一种实验情况下,抑制癌症发生,而在另一情况下则可使癌症发生增多,这些药物如去咖啡因茶,苯巴比妥,维生素 E,维甲酸,维生素 $D_3$,雌激素,他莫昔芬等。由于这些药物常有多个分子和细胞靶,因此推导它们在人体进而在病人中的获益/风险比是很复杂的。

过去 20 年来最大规模研究包括单用 β-胡萝卜素(22 000 名低风险男医师),β-胡萝卜素 + 维生素 E(芬兰 29 000 名男烟民),β-胡萝卜素 + 维生素 A(美国14 000名男女烟民和4000 名接触石棉的工人),β-胡萝卜素 + 维生素 E 及阿司匹林(40 000 名女卫生专业人员)。芬兰的 α-生育酚/β-胡萝卜素研究发现维生素 E 及 β-胡萝卜素无何功效,不仅如此,每日服用 β-胡萝卜素 20 mg 的男子,肺癌发生率增高 18%,总死亡率增高 8%。β-胡萝卜素及视黄醇功效试验(CARET)课题组也证实了这些不利效应(肺癌发生率增高 28%,死亡率增高 17%)。在医生保健研究(PHS 课题组)和另外几份针对皮肤、结肠及肺癌的持续 10 ~ 15 年研究,也都证明 β-胡萝卜素无效。以后的实验研究发现 β-胡萝卜素的环氧化物(epoxides)和酮类可使 B[a]P-DNA 加成物生成增多。β-胡萝卜素的不良效应,促使人们从水果和蔬菜中,寻找其他化学预防成分,如叶酸,钙 D-葡萄糖二酸(calcium D-glucarate),番茄红素(lycopene)等。

美国食品和药品管理局(FDA)已批准结肠家族性腺瘤性息肉病是应用塞来昔布的新指征;他莫昔芬对原位性腺管瘤,5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)和双氯芬酸(diclofenac)(外用)对光化性角化病(actinic keratoses),以及卡介苗(BCG)和伐洛比星(valrubicin)对浅表膀胱癌等的新添指征。正在考虑批准应用的还有:Cox-2 抑制剂及阿司匹林用于胃肠息肉,雷洛昔芬(raloxifene)用于乳腺癌,维生素 A 用于头颈癌,以及用于膀胱上皮内癌前损害的几种药物。

## 激素的化学预防

在美国,男性中新诊断出的癌症有 20%,女性中有 40%,是来自对激素有反应的组织。用“抗激素”来化学预防,代表了一个大有前途的方法。己烯雌酚(diethylstilbestrol)和促黄体激素释放激素(luteinizing hormone-releasing hormone)因能减低睾酮对前列腺组织的维持作用,而能有效用于转移性前列腺癌(第 207 章)。睾酮 5α-还原酶抑制剂非那雄胺(finasteride),现正在 18 000 名男子中作前列腺癌的一级预防试验。还有一项长期前列腺癌的预防试验,是以维生素 E 加和不加硒在 32 000 名男性中进行的。虽然过去相继使用口服避孕药的做法增加了子宫内膜

癌的风险,但现代联合使用的雌激素-孕激素却是强有力的化学预防剂。口服避孕药6年以上的妇女,同从未服用过的比较,发生子宫内膜癌的风险减低1/6,而这个效果在停药之后至少还会维持15年。联合口服避孕药还降低促性腺激素的水平和抑制排卵,因此也使发生卵巢上皮癌的风险下降了40%,而且是不论产次多少。

但是乳腺的反应情况不同。绝经后妇女服用雌激素特别是雌激素+孕激素的联合疗法,可使患乳腺癌的风险明显增加。据妇女保健计划(见前文)安排,16 608名年龄50~79岁妇女,被随机分为雌激素/醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)联合疗法组及安慰剂组,试验只进行了5.2年就因发现侵袭性乳腺癌以及冠心病、卒中和静脉血栓栓塞发生过多而被迫中止了;此外,痴呆发生率也见增高。值得一提的是:髋骨骨折和结肠直肠癌(不是子宫内膜癌)的发生率则是减低的。[4]

抗雌激素药物如他莫昔芬,可使乳腺癌幸存者的新原发性乳腺癌发生率减低。在包括13 000名妇女的最大规模试验中,他莫昔芬使侵袭和非侵袭性乳腺癌及骨折发生率减半,因此在试验5年后停止,比原计划提前2年。但在接受他莫昔芬的妇女中,子宫内膜癌和静脉/肺血栓形成发生率明显增高。[5]新药中,芳基苯并噻吩(arylbenzothiophene)雷洛昔芬(raloxifen),是一种靶位选择性雌激素受体调节剂,对骨和血清脂类为雌激素显效作用,而对乳腺和子宫则为雌激素拮抗剂。据雷洛昔芬多转归评估(MORE)课题组研究,本品对有骨质疏松的7705名绝经后妇女也像他莫昔芬一样,可使雌激素受体阳性乳腺癌发生率大为减低,但对雌激素受体阴性乳腺癌则无此效。生平接触雌激素较多(如反映为骨密度较高,雌二醇水平较高)的妇女以及有阳性家族史的妇女,也可受惠于雷洛昔芬,减低较多。但静脉血栓形成和肺栓塞风险增加,还是存在的问题,故医师仍须注意风险/风险评估。[6]芳香酶(aromatase)抑制剂的风险/获益比可能较好,现正研究中;他莫昔芬与雷洛昔芬的直接比较也在推进中。

## 遗传筛查

癌的分子研究发现了很多癌基因(oncogenes)、肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes)和其他影响细胞分裂、基因组稳定性、细胞增生和凋亡(apoptosis)的基因(第185章),都是癌症预防的可能分子靶。治疗性药物则可指向特定受体(Her 2/neu,EGFR),染色体易位产物(Bc1/Ab1)和酶类(蛋白法尼基化〈farnesylation〉以对*ras*癌基因实施抑制)。癌症分子流行病学的进步,有助于化学预防靶的确定和对高危人群的干预。转基因(transgenic)和基因剔除(knock-out)小鼠已成为人类癌症越来越重要的模型,包括能发生肠癌的Apc和Min突变小鼠,能发生宫颈上皮内肿瘤和鳞癌的HPV 16转基因小鼠。FDA和美国癌症研究院已商定支持这样终点的Ⅱ期和小Ⅲ期临床试验,检测环氧合酶-2抑制剂对家族性结肠息肉病者的腺瘤性结肠息肉的预防或使之消失的作用,就是其中一项。

A 级论评文献


❶Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. N Engl J Med, 1999, 340:101-107.
补钙对结肠直肠腺瘤的预防作用。高钙摄入还能防止结肠癌的发生。

❷Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. N Engl J Med, 2000, 342:1149-1155.
作者等的研究证明:低脂高纤维膳食不能使结肠直肠腺瘤的复发率减低。

❸Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurence of colorectal adenomas. N Engl J Med, 2000, 342:1156-1162.
补充高纤维谷物不能防止结肠直肠腺瘤的复发。

❹Women's Health Initiative Investigators Writing Group. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 2002, 288:321-333.
随机对照试验证明:雌激素+孕激素对绝经后妇女可使侵袭性乳腺癌和冠心病发生增多,髋关节骨折和结肠直肠癌发生率减低,但子宫内膜癌的发生未见减少(专题研究组报告)。

❺Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. Lancet, 1998, 351:3451 - 3467.
大规模随机对照试验证明他莫昔芬可使乳腺癌幸存者发生新的原发性乳腺癌减少，包括侵袭性和非侵袭性乳腺癌及骨折发生率都减低约半。
❻Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trial. Lancet, 2003, 361:296 - 300.
分析乳腺癌预防试验的主要结果。

## 推荐阅读

American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2003. Atlanta, American Cancer Society, 2003.
美国癌症学会发表的2003年癌症现状与统计。
Lippman M, Krueger KA, Eckert S, et al. Indications of lifetime estrogen exposure: Effect on breast cancer incidence and interaction with raloxifene therapy in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation study participants. J Clin Oncol, 2001, 19:3111 - 3116.
雌激素接触水平高，患乳腺癌的风险增高，雷洛昔芬可使这种风险减低。
Steele VE, Hawk ET, Viner JE, et al. Mechanisms and applications of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the chemoprevention of cancer. Mutation Res, 2003, 523:137 - 144.
非类固醇抗炎药在癌症化学预防中的应用、作用机制及展望。

（宁敏磊，全如瑊 译；曾汉英，范铭 校）

# 第 191 章

# 癌症治疗原则

Joseph R. Bertino
William Hait

有效抗癌药物的研制,已逐渐把内科治疗和外科及放射治疗融为一体,形成了癌症的综合治疗。已研制出新的细胞毒药物和内分泌制剂,以及引入了生物疗法,这后者包括裸露或“武装”抗体,干扰素(IFN)和细胞因子,再加上对癌症并发症的处理,这都扩大了内科治疗的范围。医生还必须熟悉癌症的姑息措施,这包括对疼痛的处理(第29章)和对危及生命的并发症的处理。

虽然当前的全身疗法还治愈不了多少转移癌症,不过对于那些表面看来尚属局限但已知常有潜在微小转移的癌症来讲,它却可作为综合治疗的一部分,而且目前发现它起的作用越来越大。但并不是所有病人都可接受这样的抗癌治疗,因为现有药物仍有其不足或病人还有其他医学问题。应让病人及其家属充分了解拟议的治疗方案的性质,是根治性的还是仅仅是姑息性的。目前对个别病人的预后还只能根据统计来估计,所以在计划治疗方案时,医生必须结合有关的预后因素对每个病人进行独立分析。

## 制订治疗方案

在制订治疗方案时必须考虑的癌症的主要临床特征包括:(1)肿瘤的组织学诊断;(2)肿瘤负荷量和肿瘤对特定器官的侵袭范围(分期);(3)特定类型的癌症的生物学特性和其他预后因素。

### 诊断

准确的组织学诊断和分期是影响疗法选择的关键因素。现在越来越多地使用免疫组织化学分析来帮助区分淋巴瘤的亚型和鉴别各种形态“未分化的”肿瘤(第210章)。来自不同类型组织的肿瘤可有极不相同的预后和治疗。电子显微镜有时有帮助,可用它查出特定的形态学特征如黑色素瘤的黑素小体(menalosomes)或癌的桥粒(desmosomes)从而做出更特异型的分类。其他有鉴别意义的生物标志还包括免疫组织化学(如在套细胞淋巴瘤〈mantle cell lymphoma〉中过量表达的细胞周期蛋白D〈cyclin D〉),激素受体的表达,血清或尿中的肿瘤标志(如β人绒毛膜促性腺激素、α胎蛋白、癌胚抗原、CA-125、骨髓瘤蛋白、尿中5羟吲哚乙酸),核型,和分子分析。分子生物学分析DNA的方法也对诊断起着越来越大的作用,用它可鉴定特征性的基因重排(如使用DNA印迹法)、肿瘤抑制基因缺失(突变)或癌基因的表达。检查癌细胞中的基因表达,可以在mRNA也可在蛋白质层面(蛋白质组学,proteomics)进行,从而使得现有抗癌药物的选用更为确切,推动新药的开发。

在白血病和淋巴瘤,上述资料非常重要,有助于我们选择疗法。例如,治疗T细胞和B细胞淋巴瘤的方法不同,取决于细胞的谱系(cell lineage),而这是无法用标准的组织学方法查明的。专门化的技术有时可提供证据说明某个肿瘤可治或可治愈,而若用其他方法将被漏过去。

### 分期

在制订治疗方案时,应通过临床方法(分期)判断体内肿瘤负荷量和癌症波及的范围。大部分分期系统要判断原发肿瘤的大小,局部淋巴结受侵的情况,和是否存在远处的转移灶。应区分临床分期和病理分期,要认识到用外科活组织做的病理分期更为精确。现在越来越多地使用非创伤性方法来分期,使用胸部放射检查和磁共振成像(MRI),计算机控制断层扫描(CT)以及正电子发射断层扫描(PET)。在诊断特定类型的癌症如乳腺或前列腺癌时,骨扫描对于晚

期癌可能有用,但对于早期病变还局限时就没有多大用途,除非患者有骨症状。对于多发骨髓瘤,骨扫描就不如骨放射检查更有用。应避免使用多种作用重复且昂贵的试验如 CT、MRI 和 PET 检查同一部位。对创伤性方法如为分期而做的剖腹术,应着重权衡其利弊。患者的年龄、一般状况、并存的医学问题和组织学诊断,都应全盘考虑进去;而且只有在做不做这个检查会影响到治疗方案时,才可以做。对于以危及生命的癌症局部并发症(如脊髓压迫、上呼吸道梗阻、上腔静脉综合征和阻塞性黄疸)来就诊的病人来讲,通常需要首先治疗局部并发症。但即或对这些病例,如果可能的话,还是应先建立病理诊断再进行治疗。

## 总体评估

一旦完成诊断和分期之后,就应把这一切资料整合到一起,归结为一个最佳的治疗方案。对于癌症看似局限的病人,需要多学科的资料,因为可能需要综合治疗。必须考虑具体癌症的生物学特性。对于许多类型的肿瘤来讲,组织学特征如肿瘤细胞分化的程度是重要的,分化程度较差或根本未分化的表型就意味着更具侵袭性。但对某些部位来讲,生物学因素要比组织学程度更重要。例如在乳腺癌,是否存在雌激素或孕酮受体,*HER-2/neu* 基因超量表达,以及 DNA 指数和根据流式细胞计数测定的倍性状态(ploidy status),都有助于制定治疗计划(第 204 章)。某些病人得的是目前还治不了的 B 细胞肿瘤(如慢性淋巴细胞白血病〈CLL〉或多发骨髓瘤)而只有极低的肿瘤负荷量(例如 I 期),这最好是观察等待而不是治疗。但对于几乎一切患有弥漫大细胞(中度或高度)淋巴瘤的病人却应该抱着治愈的目的进行积极治疗而不计分期如何,除非这些病人太老或还有其他主要的医学问题(第 195 章)。

对于一个具体病人,应知道有没有治愈的方法,如果有的话,还应知道病人的年岁和总体情况能不能接受这种治疗。如果不能选择治愈的方案,就要考虑是不是能达到延长存活期(和缓解症状)的目的。对于老年体弱的病人,姑息疗法可能更好,特别是当所考虑的治疗方法会造成明显的病情时。另一方面,某些疗法却非常有效而且甚至老年人都能接受(如使用他莫昔芬〈tamoxifen〉作为绝经后乳腺癌的辅助疗法或使用苯丁酸氮芥〈chlorambucil〉治疗慢性淋巴细胞白血病)。对于许多类型的肿瘤来讲,都应查阅一下同具体病人的诊断和情况有关的新的前瞻性临床试验的结果报告,而如果可能的话,应设法使病人参加这种临床试验。

## 治疗类型

有 3 种主要的治疗方法主导着肿瘤的治疗:手术,放射疗法和药物疗法。有一个新的第四种方法,生物疗法(细胞因子、抗体、疫苗)则为治疗方案增添了一个新的方面(维度)。

## 手术疗法

肿瘤外科的最大用途就是建立组织学诊断,切除原发肿瘤(切除边缘显然不含肿瘤组织),和以分期方法确定肿瘤波及范围。对于局限在特定解剖部位的实体瘤,手术是一个既简单又安全的切除方法。但是,在某些实体肿瘤,大多数病人就诊时已然有了转移。对于个别病人,在考虑大手术时必须要结合病人的一般健康状态、肿瘤的范围和完全切除的可能性再权衡手术的利弊。此外,还要考虑手术的复杂性、需要的麻醉方式和术者的经验。

随着放疗和化疗的进步,根治性手术(radical surgery)的需要在减少。但手术仍然是治愈的一个主要手段。对于睾丸癌来讲,即或已然有了限局性转移,在切除睾丸之后继以局部的淋巴结切除仍然可以做到治愈,而且对于某些只转移到腹膜后淋巴结的病人,也可免除了化疗的需要(第 206 章)。对于许多其他部位,手术切除局部淋巴结则是为了诊断而不是为了治疗。举例来说,对于乳腺癌病人,腋窝淋巴结有没有受累是决定会不会发生远处转移的单一的、最重要的因素,而目前还不能通过非手术的方法取得这样的信息(第 204 章)。同样的,对于结肠直肠癌是否需要辅助性系统化疗(第 200 章),手术分期看看淋巴结是否受累也起很重要的作用。"前哨"淋巴结活检("sentinel" lymph node biopsy)的推出是近顷的一项进展,可使淋巴结解剖范围缩小,这在乳腺癌和恶性黑素瘤(第 204,209 章)中作用尤为突出。

开始癌症治疗时,常常需要一个综合的路线以增加治愈的机会和减少所需的手术范围。综合的路线要求在术前各科之间密切的信息交流。在更进一步的治疗之前就对原发肿瘤通过针吸活检或局部切除做出组织病理学诊断,对于信息交流大有好处。在这

方面,有两个例子值得注意:(1)对成骨肉瘤的处理——结合保留肢体的手术、放射和辅助性化疗(第204章);(2)对早期乳腺癌的处理——先是局部肿块切除,联系腋部情况分期,再继以原发部位的照射,和辅助性全身使用细胞毒或内分泌制剂(第204章)。在这两个例子中,由美容和功能角度来看,这种综合方法带来更好的效果。对于比较喜欢或必须做乳房切除术而不是做局部肿块切除术再加放射疗法的妇女来说,改进的整形技术也更有利于后来的乳房重建。

除去用于诊断、分期和切除原发癌外,癌症外科还在处理某些晚期病人上起重要的作用。在卵巢癌,当妇科肿瘤医生将腹膜和大网膜上的转移大部切除而在病人体内只留下极少量残余后,病人就更便于进行全身化疗,存活期更长也更好(第205章)。此外,早期切除软组织肉瘤的肺转移或早期切除黑色素瘤和结肠癌、乳腺癌的孤立脑转移,都能起到明显姑息作用,而使病人存活时间延长,幸能以此治愈的则只偶见。

## 放射疗法

放射疗法在器械设备、物理学、放射生物学、疗法制定,以及在根治和姑息治疗方面的种种应用上,都取得了巨大的进步。和手术比起来,放射疗法在局部和区域性治疗方面有它独特的优点。放射造成的急性创伤较少,在某些特定地点放射可做到治愈而同时还可保留器官或组织的结构和功能。一个例子就是使用放射疗法治愈早期喉癌而还保留发音功能(第197章)。

电离照射的基本单位是格雷(Gy),这已替代了过去的拉德(rad),其间的关系是:1 Gy = 100 rads = 100 cGy(第19章)。照射同分子氧发生相互作用,诱发形成超氧化物(superoxide)、过氧化氢或羟基,这些产物可破坏或断裂细胞DNA,后者才是照射诱发细胞死亡的关键靶子。断裂的可以是DNA双螺旋的一个链或两个链,双链断裂导致死亡。单链断裂如果未被细胞修复,也可致死。

在治疗大块肿瘤方面,照射有其局限性。大块肿瘤内部有血液灌注不良的低氧区域,照射在这里诱发不出所需要的反应性中介物质。不同类型的放射用于不同的治疗目的。例如电子束放射把能量大部用于皮肤和软组织上,因此可用于表浅的皮肤肿瘤如蕈样肉芽肿病(mycosis fungoides)。低能量(千伏级)的X射线主要作用在深部肿瘤上覆组织,因此可造成正常组织的相当破坏。对比之下,高能量(兆伏级)X射线或来自钴-60的X线照射则可越过皮肤而将能量用于深部,因此更有利于治疗深部肿瘤。在某些情况下(如子宫颈癌和前列腺癌),也可使用放射性植入物。使用多野照射可减低加给正常组织的剂量同时却增加给予肿瘤的剂量。使用分次照射也给正常组织带来较少的积累损伤,因为正常组织能较快地修复亚致死性损伤。再者,随着肿瘤因治疗而缩小,肿瘤的供氧改善,它对放射的敏感性也会增加。治疗的选择要依据肿瘤作为一方和照射野内的正常器官和组织作为另一方两者放射敏感性之间的对比(表191-1)。

综合使用多野照射、分次照射和兆伏级照射,可因结合个人特点而得到进一步的优化。虽然放射治疗主要是用于对肿瘤侵袭区进行照射,但全身照射或称全身淋巴组织照射也已成为骨髓移植治疗白血病和淋巴瘤的一个重要的准备步骤(第166章)。

放射疗法在姑息治疗方面也有很多用途。其中之一就是因骨转移造成的骨痛。照射还可减少骨中的肿瘤细胞从而有利于溶骨病变的愈合,这也就可预防承重骨发生骨折。其他事例还有:使肺癌体积缩小以消灭梗阻后的感染,和防止肿瘤局部侵袭所致支气管出血和胃出血。

虽说现在的兆伏级照射已然证明极为有效,但仍有人在研制更高能量的放射方法。这包括高线性能量传递的辐射源(如中子、带电荷粒子、重离子),这还可对特定部位的肿瘤提供特殊优点并减少为肿瘤组织供氧的需要。此外,再还有几类化合物正在研制中,目的是把它们作为放射致敏剂以加强放射对肿瘤组织的细胞毒作用,如卤代吡啶类(halopyrimidines),吉西他滨(gemcitabine),紫杉醇(paclitaxel),氨磷汀

**表191-1**

**正常组织对照射的耐受性**

| 组织 | 毒性作用 | 极限剂量(Gy)* |
|---|---|---|
| 骨髓 | 再生障碍 | 2.5 |
| 肺 | 肺炎,纤维化 | 15.0 |
| 肾 | 肾硬变 | 20.0 |
| 肝 | 肝炎 | 25.0 |
| 脊髓 | 梗死,坏死 | 45.0 |
| 小肠 | 溃疡,纤维化 | 45.0 |
| 心 | 心包炎,心肌炎 | 45.0 |
| 脑 | 梗死,坏死 | 50.0 |
| 皮肤 | 皮炎,硬化 | 55.0 |

*全器官2.0 Gy分割量照射,每周5日,在表中所列极限量时,约5%将发生表载毒性反应。

(amifostine)等。

**放射**一词通常是指电离辐射,不过还有其他类型的辐射用于治疗癌症。这包括高温疗法(hyperthermia)和光动力疗法(photodynamic therapy),两者都在研制中。有些肿瘤在41℃~43℃之间显示对热的敏感,而且可能比周围正常组织更敏感。高温疗法似乎对于供血不良的大块肿瘤效果最好,在这种肿瘤中肿瘤细胞是处于酸性环境中。

光动力疗法(PDT)是对病人先给予一种光致敏化合物如血卟啉(hematoporphyrin)的衍生物(如二血卟啉醚、光弗林Ⅱ〈photofrin Ⅱ〉)。这些血卟啉衍生物浓集在局部肿瘤的附近,然后用红色可见光(通常用630 nm)照射加以激活,其结果是对癌细胞产生更大的毒性。用于光动力疗法的强光可通过光纤探针(fiberoptic probe)用在皮肤上或进到各个内在部位。光动力疗法的副作用包括(皮肤和眼)对光的过敏。在局部,PDT可造成局部肿瘤的坏死以及暂时性的晒伤和色素沉着。可作PDT治疗的肿瘤部位包括在皮肤上复发的乳腺癌(如在胸壁)和支气管黏膜、腹腔和膀胱上的恶性病变。

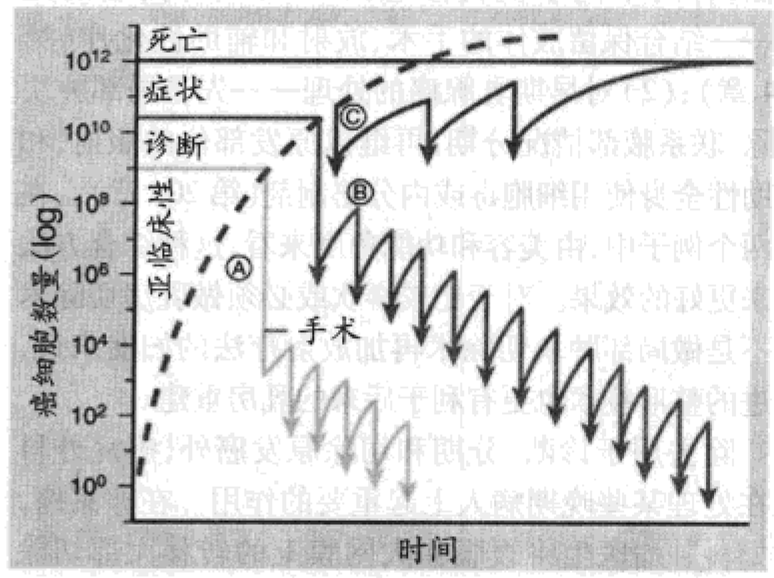



**图 191-1** 系统化疗中肿瘤生长和肿瘤负荷量,同治疗策略和治疗结果间的关系。人类肿瘤是按 Gompertz 曲线生长(虚线),随着肿瘤负荷量的增加而减少倍增时间。治疗是和肿瘤的类型和疾病的程度有关。A. 手术后再继以脉冲式的辅助化疗。B. Ⅲ期 Hodgkin 病的全身化疗。C. 晚期非小细胞癌的姑息性化疗。在A,手术后附加化疗的综合疗法有可能治愈。在B,长期使用综合化疗也有可能治愈。在C,病人的肿瘤负荷量太大了,而且由于出现了耐药性,药物对这个特定的肿瘤已然无能为力了。(仿 Salmon SE, Sartorelli AC. Cancer chemotherapy. In Katzung BG〈eds〉. Basic and Clinical Pharmacology. 4th ed. Norwalk:CT, Appleton & Lange, 1989, p 685.)

**表 191-2**

**癌症对化疗的反应**

| |
|---|
| **对晚期病例治愈率>30%** |
| 绒毛膜癌 |
| 急性淋巴性白血病(儿童) |
| 恶性淋巴瘤(霍奇金病,弥漫高度或中度非霍奇金淋巴瘤) |
| 毛细胞白血病 |
| 睾丸癌 |
| 儿童实体瘤(胚性横纹肌肉瘤,尤因肉瘤,威尔姆瘤) |
| 急性髓细胞性白血病 |
| 急性淋巴细胞性白血病(成年) |
| 前髓细胞性白血病 |
| **对晚期病例的明显姑息性作用,有些可能治愈(5%~30%)** |
| 卵巢癌 |
| 膀胱癌 |
| 小细胞肺癌 |
| 胃癌 |
| **姑息性,或可延长存活期** |
| 乳腺癌 |
| 多发骨髓瘤 |
| 头颈部癌 |
| **辅助治疗增加治愈率** |
| 乳腺癌 |
| 结肠癌 |
| 成骨肉瘤 |
| 早期大细胞淋巴瘤 |

## 药物治疗

对于一系列比较不常见的播散性肿瘤已研制出治愈性的疗法,而对于一些常见的癌症则也已有姑息性的疗法(表 191-2)。除了极少例外,有效的方法都是合并使用抗癌药物。而且,抗癌药也越来越多地同外科手术和(或)放射疗法合并使用。

理想的情况应该是抗癌药只消除癌症而不伤及正常组织;但这个目标没有达到,大多数有用的药物都有相当的副作用。向临床推荐新的抗癌药物主要是根据动物肿瘤模型。可能是因为最早的小鼠模型都是急性白血病模型,这样研制出的药物大都是抗增生制剂。因此,这些药物对迅速增生的肿瘤比对生长较慢的实体瘤更有效,而对迅速增长的肿瘤也比对正常机体组织更具毒性。不过,这样抗增生的制剂对分裂迅速的正常组织如骨髓、胃肠道和皮肤等也有严重的毒性。选择性作用于癌细胞特异性异常处的新药如甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate; Gleevec)一般

毒性较小(第192章)。

## 细胞动力学和化疗效应

有一系列彼此相关的因素都影响对抗癌药物的反应,包括肿瘤总负荷量、细胞动力学和内在敏感性。在动物模型和人类肿瘤中,生长都是符合 Gompertz 动力曲线的。开始时,生长迅速,大部分肿瘤细胞都通过整个细胞周期。随着肿瘤负荷量加大,肿瘤细胞倍增的速度就逐渐变慢了(图191-1),而且随着越来越多的细胞"停止"在 Go 期,通过细胞周期全程的比例越来越少。在亚临床阶段(肿瘤不到1 g)细胞群体倍增时间(population doubling time)可能在一两天之间,而当肿瘤负荷量达到1 kg或更多时,肿瘤细胞群体的倍增时间就可能是3~6个月了。治疗高肿瘤负荷量的转移实体癌时的一个重要问题是,此时肿瘤显示高度的异质性(heterogenecity):细胞的各个亚群可显示不同的生物特性、动力表现、抗原性和药物敏感性。

对于用药剂量、时间安排和肿瘤对化疗的反应来讲,有几个同细胞动力学和肿瘤负荷量有关的因素非常重要。抗癌药物可以分为细胞周期特异性(CCS)和非细胞周期特异性(CCNS)两大类(表191-3)。CCNS 对于正在参与细胞周期的细胞比对不参与周期的细胞产生更大的作用,不过它仍然对后者产生抗癌作用,但 CCS 却不如此。在某种意义上讲,内分泌制剂也同周期有关,因为它们是阻止肿瘤细胞由周期的 $G_1$ 期进入S期。但现认为某些内分泌制剂(如他昔莫芬、孕激素类)只是抑制而非杀死肿瘤细胞。因此内分泌制剂一给就是许多年,而细胞毒制剂通常只给一个以月计的时间段。

**表191-3**

**肿瘤细胞周期和主要胞毒抗癌药物类型间的关系**

| 细胞周期特异性(CCS)药物 | 非细胞周期特异性(CCNS)药物 |
|---|---|
| 抗代谢剂(阿糖胞苷、氟尿嘧啶、氨甲蝶呤、巯嘌呤、羟基脲) | 烷化剂(白消安、环磷酰胺、甲氧氮芥、美法仑、塞替派、苯丁酸氮芥) |
| 蒽环类(阿霉素、柔红霉素) | 抗生素(放线菌素、丝裂霉素) |
| 博来霉素 | 铂化合物(顺铂、卡铂) |
| 喜树碱(伊诺替堪,托泊替堪) | 亚硝脲(卡莫司汀、洛莫司汀) |
| 植物碱(长春新碱、长春碱、依托泊苷、紫杉醇) | 达卡巴嗪 |
| | 左旋天冬酰胺酶 |

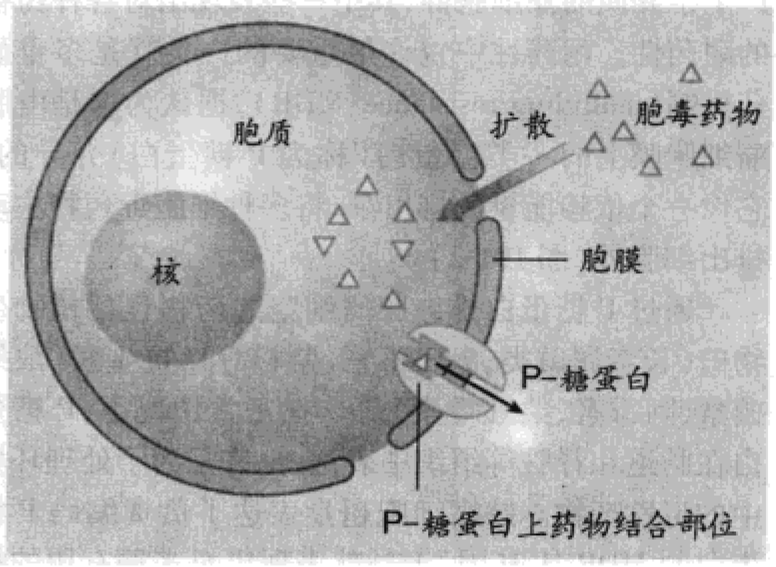



**图191-2** 癌症细胞P糖蛋白模型。据信,这个跨膜蛋白是个依赖能量的排出泵,或称药物转运蛋白。它有若干接受部位可同天然产物的抗癌药物结合,再将它们排出细胞外。某些化学致敏物质如维拉帕米也可同P糖蛋白上的接受部位结合从而可以竞争抑制其功能。

在肿瘤化疗中有一个重要的概念:用细胞毒制剂杀死肿瘤细胞的过程是遵循一级动力学(first-order kinetics),即一定剂量的药物只杀死肿瘤细胞的一定份额。这种"分数杀灭假说"(fractional kill hypothesis)特别适用于 CCNS 制剂;由此可推知,使用的药物剂量越大,杀死的肿瘤细胞份额也就越大。

联合化疗概念的产生就是考虑到,许多抗癌药物具有不同的作用机制和不同的副作用。其中的基本假设就是:使用具有不同作用机制的药物可以起到协同的抗癌效果而同时又可延缓耐药性的产生。通过合并使用具有不同作用机制的 CCNS 和 CCS 制剂,对于大多数对化疗敏感的肿瘤类型,已然取得了最佳的效果。例如,对于睾丸癌和小细胞肺癌,顺铂(cisplatin)和依托泊苷(etoposide)就显示出明确的协同作用,而对于头颈部癌和食管癌,则是顺铂和氟尿嘧啶(fluorouracil)。顺铂的毒性主要是对肾,而依托泊苷和氟尿嘧啶的主要副作用是抑制骨髓。

## 耐药性

对于许多对药物治疗有效的肿瘤(表191-2)来讲,肿瘤细胞的减少主要发生在开始治疗时。但是,过了几个月以至几年之后,肿瘤又生长了,而且即或又上了同样的药,肿瘤还是继续生长。这种情况常反映肿瘤对这个特定药物发生了耐药性。现认为大部分耐药事例是因为癌症细胞的自发突变率高,于是就

产生了异质的亚细胞群,其中一些表现出对各种药物的耐药性。耐药性中也许最重要的一类就是多重耐药机制(multidrug resistance;MDR),据认为这是由肿瘤细胞膜上的一类糖蛋白(称为P糖蛋白)介导的,它像一个依赖能量的排出泵,将多种细胞毒药物主动排出细胞外(图191-2)。

通过P糖蛋白排出肿瘤细胞的药物包括植物生物硷(长春属碱类、鬼臼毒素、紫衫醇),抗生素(放线菌素、阿霉素、柔红霉素)等。在正常情况下,P糖蛋白在肠道和肾脏等组织中表达,也许是为了处理环境中的毒性产物。肿瘤细胞超量表达了负责编码P糖蛋白的MDR-Ⅰ基因,于是就表现出对多种有用的抗癌药物的抗性。临床研究表明,病人的肿瘤组织表达P糖蛋白时,预后不良。对活组织标本做体外培养研究显示,P糖蛋白阳性的肿瘤通常对阿霉素(doxorubicin)有抗性。肿瘤类型如肉瘤、神经母细胞瘤、恶性淋巴瘤和骨髓瘤在初诊断时大都是P糖蛋白阴性,但当病人化疗后复发时常常变为P糖蛋白阳性。已找出一系列非胞毒药物(如维拉帕米、环胞多肽)可扭转由P糖蛋白介导的耐药性。在已出现耐药性的恶性淋巴瘤患者中,在使用长春新碱和阿霉素的同时给予大剂量的维拉帕米,可扭转对这些制剂的耐药性,使一部分病人得到缓解。因为维拉帕米的心血管副作用,它还不是一个理想的化学致敏剂,现正在测试其他备选药物,以找出更有效和毒性更小的化学致敏剂。其他多重耐药机制还包括一种称为*MRP*的蛋白(含蛋白7种以上)的增加。

此外还有药物特异性的耐药机制(表191-4)。例如,急性髓细胞性白血病(acute myelogenous leukemia)的病人对氨甲蝶呤(methotrexate)有天然的抗性,据认为是因这个药不能停留在白血病的不成熟细胞中。在这些细胞中只有低浓度的甲氨蝶呤多聚谷氨酸盐,这是能停留在细胞中的药物形式。相比之下,急性淋巴性白血病的不成熟细胞(前B,而不是T细胞)则能有效地将氨甲蝶呤转化为它的多聚谷氨酸盐,因此对此药的治疗很敏感。幸运的是,获得性的耐药性只占采用综合疗法的少数患者;但已发现,获得性耐药性是由于还原型叶酸的转运蛋白的异常而致摄入发生障碍,或由于二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase)基因的扩增不足,这后一基因的产物正是氨甲蝶呤的靶子。

**表191-4**

**耐药性的部分机制**

| 药物 | 耐药性的机制 |
|---|---|
| 甲氨蝶呤 | 转运受阻,或二氢叶酸还原酶扩增 |
| 阿糖胞苷 | 脱氧胞苷激酶减少,或胞苷脱氨酶增加 |
| 5-氟尿嘧啶 | 胸苷酸激酶增加 |
| 顺铂 | 摄入减少<br>修复酶增加 |
| 紫杉碱,长春花属生物碱 | 多重耐药机制(MDR)得到表达<br>微管蛋白基因突变(结合力下降) |
| 阿霉素 | 多重耐药机制(MDR)得到表达<br>拓扑异构酶Ⅱ减少或发生改变 |
| 喜树碱 | 拓扑异构酶Ⅰ减少 |

## 体外预试

现已研制出不少方法来评估在初期治疗后复发的概率或肿瘤对某一类型的内分泌或胞毒制剂的反应。用流式细胞计可以测定处于“S期”的肿瘤细胞,即正在合成DNA的肿瘤细胞的比例,以及DNA的倍性。对于某几型肿瘤来讲,如果病人有较多的肿瘤细胞处于DNA合成期和(或)显示高倍性,那么在初期局部治疗后出现复发的概率也就高。这种流式细胞术再结合其他预后特征,可以帮助我们找出应增加辅助性化疗的病人。这种方法现正用于Ⅰ期的乳腺癌病人,目的是决定哪些病人的复发风险更大。

诊断实验室可提供有关S期和DNA倍性分析的结果,以及有关雌激素和孕激素受体的测试结果。在乳腺癌,测试雌激素和孕酮受体主要是为了找出哪些病人更会对内分泌制剂显示效果,不管是作为辅助治疗还是在复发的情况下。性固醇激素受体位于细胞核内,它必须先结合激素再将激素转移到细胞DNA处,激活或抑制基因从而发挥激素的作用。再者,没有辅助治疗时,雌激素和孕激素阳性的肿瘤也需要较长的时间才能复发,比起受体阴性的肿瘤来总体预后也较好。研究还表明,另一个肿瘤细胞成分,癌基因*HER-2/neu*,也可有预后价值(第204章)。在乳腺和卵巢癌,通过RNA或蛋白质分析查出*HER-2/neu*基因的副本数目扩增或基因产物增加,都预示预后不良。*HER-2/neu*的蛋白产物是表达在肿瘤细胞的表面,在结构上像是一个激素受体,同表皮生长因子(EGF)相似。在过量表达该蛋白质的乳腺癌患者中,使用抗该受体的抗体可使肿瘤消退。在多种实体瘤中,肿瘤抑制基因*p53*的表达异常也意味着预后不良。研究表明,缺乏野生型*p53*的产物可保护细胞免受化疗诱导的凋亡。缺乏成视网膜细胞瘤(retinoblastoma)蛋白也可减少肿瘤细胞对抗代谢药物的敏

感性。其他体外试验如抑制胸苷(thymidine)摄取或细胞生长(促克隆形成测定〈clonogenic assays〉)似能预测药物抗性,但在预测哪些药物对某一病人有效上,准确性较差。

## 药物动力学考虑

虽然内在的药物敏感性似是决定肿瘤对化疗的反应的关键因素,但在癌症治疗中,同给药途径、生物利用率(bioavailability)、代谢、排除等有关的药物动力学因素(pharmacokinetic factors)可能更为重要。许多胞毒制剂的剂量－反应曲线(dose-response curve)太陡,因此它们的治疗指数(therapeutic index)也太窄。这样,在肿瘤内部能达到的浓度太低时看不到反应,另一方面,剂量高时又出现毒性从而限制了剂量。因为剂量和反应间存在很陡的关系,大部分胞毒制剂现在都是按体表面积来计算,这比按体重计算更精确。病人一般更喜欢口服用药,但口服制剂中生物利用率很不一致,而且病人遵嘱的程度也不一致,都限制了这条途径。举例说,使用标准剂量的烷化剂美法仑(melphalan)后,曾查到相差十余倍的血浆浓度。糟糕的是,大部分抗癌药物还不能常规测血浆浓度,而唯一可半定量的指示胞毒制剂的生物利用率的指标就是用药后的骨髓抑制情况。因此,对于主诉高钙血症或其他并发症的骨髓瘤患者,口服美法仑就不适宜,因为这些病人需要马上能达到有效的血浆浓度。口服使用氟尿嘧啶、甲氨蝶呤和6-巯嘌呤也有类似的困难。不过,口服他昔莫芬、环磷酰胺和5-氟尿嘧啶前体卡培他宾(capecitabine)时,生物利用率却是足够的。

大多数胞毒抗癌药,静脉给药比较好,因为这样能保证足够的血浆浓度而又能减少病人不遵嘱的问题。对于某些制剂,静脉给药连续4日以上,要比一次给或短时滴注效果更好,毒性也小,因为肿瘤对大多数制剂的反应可和该药的"浓度－时间曲线下面积(area under the plasma disappearance curve, AUC)"联系起来,而毒性则同血浆峰值浓度有更直接的关系。随着研制出各种静脉给药设备如皮下节门、外导管、滴注泵等,门诊病人也可以使用氟化吡啶类、蒽环类和长春属生物碱等稳定药物在院外进行连续滴注化疗。阿糖胞苷、α干扰素和红细胞生成素等药物还可以有效地在皮下给药。皮下给药比静脉给更能维持血浆浓度。用于治疗乳腺和前列腺癌的各种内分泌制剂,已有肌肉注射的缓释剂型。

有几个肿瘤部位可以有效地使用区域性给药。对于局限在肝脏的转移癌,可以通过肝动脉插管滴注5氟脱氧吡啶(5-fluorodeoxyuridine)或5氟尿嘧啶,只需将导管联到一个外部泵或一个内植的灌注泵。这两种情况都是连续滴注14天,再继以同样的一段休息。对于结肠癌肝转移,这个方法可以取得一个相当高的反应率,但对于肝外转移就无效了。肝动脉化疗很昂贵,并有并发症,包括动脉血栓形成、胆管硬化和化学性肝炎。不过,在某些病例中它可能造成一年以上的持续缓解。对于下肢的黑色素瘤和肉瘤,曾使用过区域性滴注或局部灌注。对于下肢的黑色素瘤的转移,曾用这种方式输入美法仑或顺铂,有时并用区域性高温疗法。

现在腹腔内给药使用得也越来越多,对于腹膜播散似乎特别有效,它可使已立足的转移灶得到缓解。在卵巢癌,现正研究把腹腔内给药作为细胞减量式手术(cytoreductive surgery)后的后继步骤。腹腔内给药的弥散范围只限于肿瘤组织的几毫米之内。因此,腹腔内化疗一般不适用于大块的肿瘤。适于腹腔给药的药物应主要局限在腹腔内,有利于穿透到肿瘤中去,而局部不产生毒性或毒性甚微。米托蒽醌(mitoxantrone)、氟脱氧吡啶和顺铂都具备这些优点,都很有用。使用这些药物,腹腔内浓度可达到比血液循环中高1000倍。其他有时也用于腹腔内给药的还有塞替派(thiotepa)、氟尿嘧啶和氨甲蝶呤。如果手术埋下一根Tenckoff导管再联到一个皮下节口上,就可以很容易地定时重复腹腔给药。腹腔化疗常出现轻度以至中度化学性腹膜炎和腹膜粘连,因此限制了反复应用。腔内滴注生物制剂如卡介苗(BCG)或干扰素,或各种胞毒制剂(如塞替派、阿霉素、丝裂霉素、顺铂),也用于治疗表浅的膀胱癌。

可使用鞘内注射给药至脑膜。氨甲蝶呤、阿糖胞苷和塞替派都可以通过这个途径给药,以防止脑膜白血病的发生或治疗中枢神经系统白血病或淋巴瘤或脑膜播散。对于急性淋巴细胞白血病,在全身化疗之后也曾在鞘内给氨甲蝶呤作为辅助疗法,在病人周围血中得到完全缓解之后确实减少了中枢神经系统的复发率。

## 对治疗反应的评估

药物或放射治疗之后客观地测量肿瘤缩小的情况有预后的意义。病人取得完全的疗效(一切癌症的征象都消失了)就可以达到治愈或存活期的显著

延长。在可能的情况下,应通过再分期的程序取得病理证据来确证疗效。许多病人只获得部分疗效,即肿瘤负荷量减少了50%以上。部分缓解时,存活的情况也可稍有改善。

血和尿中的肿瘤标志也可用于监测治疗的反应(第189章)。对于生殖细胞瘤和妊娠绒毛膜癌的患者来说,除非肿瘤标志的滴度降至检测极限之下,不能视为治愈。肿瘤标志还有助于判断下述肿瘤的治疗反应:卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、多发骨髓瘤、神经母细胞瘤和类癌综合征。

## 胞毒抗癌药

安全和有效的胞毒化疗要求对这些药的药理和毒力有相当的理解。所列的药物剂量都是指单药的剂量;联合用药(表191-5)时,有些制剂可用较小剂量。所以最好是使用早有成效的、副作用也熟知的联合用药方案,而不要临时组合。

### 烷化剂

临床上最有用的烷化剂(表191-6)杀伤肿瘤细胞的机制是通过二(2-氯乙基)胺(bis〈choroethy〉amine)、氮丙啶(ethylenimine)或亚硝脲(nitrósourea)等部分同DNA结合并交联。虽然这些制剂杀伤细胞主要是靠烷化DNA(主要是尿嘌呤上的N7位置),但它们也同亲核分子(如巯基、氨基、羟基和磷酸根)起化学反应。烷化剂在早期和晚期副作用的严重性上各有不同。主要的急性副作用是表现在胃肠道(恶心、呕吐)和血液(骨髓抑制)方面。大多数烷化剂,如果渗入皮肤,可造成局部皮肤或皮下组织坏死。

**表 191-5**

**常用联合化疗方案**

| 缩写 | 使用的药物 | 适应证 |
|---|---|---|
| MOPP | 氮芥,长春新碱,泼尼松,丙卡巴肼 | Hodgkin 病 |
| ABVD | 阿霉素,博来霉素,长春碱,达卡巴嗪 | Hodgkin 病 |
| CHOP | 环磷酰胺,阿霉素,长春新碱,泼尼松 | Hodgkin 型淋巴瘤 |
| CMF | 环磷酰胺,氨甲蝶呤,5-氟尿嘧啶 | 乳腺癌 |
| CAF | 环磷酰胺,阿霉素,5-氟尿嘧啶 | 乳腺癌 |
| M-VAC | 氨甲蝶呤,长春碱,阿霉素,顺铂 | 膀胱癌 |
| PVB | 顺铂,长春碱,博来霉素 | 睾丸癌 |
| VAD | 长春新碱,阿霉素,地塞米松 | 多发骨髓瘤 |

**表 191-6**

**烷化抗癌药**

| 药物 | 主要适应证 |
|---|---|
| 氮芥 | Hodgkin 病 |
| 美法仑 | 多发骨髓瘤 |
| 苯丁酸氮芥 | 慢性淋巴性白血病 |
| 白消安 | 慢性髓细胞性白血病 |
| 环磷酰胺 | 淋巴瘤,乳腺癌,膀胱癌 |
| 异环磷酰胺 | 软组织肉瘤,淋巴瘤 |
| 亚硝脲(卡莫司汀、洛莫司汀) | 脑瘤,淋巴瘤 |
| 丙卡巴肼 | Hodgkin 病 |
| 达卡巴嗪 | 黑色素瘤,Hodgkin 病 |
| 顺铂,卡铂 | 睾丸、卵巢癌,头颈部、肺癌 |

所有的烷化剂都能引起卵巢或睾丸的功能衰竭以及急性白血病。美法仑和苯丁酸氮芥等制剂似乎比环磷酰胺更易导致白血病,而白消安和亚硝脲给造血干细胞造成更持久的损伤,骨髓抑制的时间更长。联合化疗(包括烷化剂治疗白血病)后10~20年,新发实体肿瘤的风险增加。

#### 环磷酰胺和异环磷酰胺

环磷酰胺(cyclophosphamide;Cytoxan)是使用最广泛的烷化剂,对血液和实体瘤都有效。它并没有明显的起疱作用,因为它是一个药物前体,需要在肝脏里先得到生物激活。环磷酰胺经细胞色素P-450的代谢作用才产生有活性的环磷酰胺氮芥和丙烯醛。环磷酰胺有静脉和口服剂型,口服吸收很好。环磷酰胺引发的骨髓抑制模式不如其他烷化剂严重;它可造成严重的中性粒细胞减少但为时较短,而所造成的血小板减少也不如其他烷化剂严重。环磷酰胺的其他毒性还包括脱发和免疫抑制。使用高剂量时(如在骨髓移植),环磷酰胺还可造成心肌坏死或抗利尿激素分泌失当综合征。虽说环磷酰胺也可造成非淋巴细胞性白血病和肺纤维化,但这些毒性更常见于其他烷化剂。环磷酰胺及其同系物异环磷酰胺(ifosfamide)都可造成出血性膀胱炎。膀胱毒性可使用泌尿道保护剂美司纳(mesna;Mesnex)防止,后者浓集于尿液中而可使毒性代谢产物丙烯醛(acrolein)失活。美司钠最宜于同异环磷酰胺合用,如不然则必然出现膀胱毒性。异环磷酰胺造成的血液毒性要比其他烷化剂为轻,现主要用于第二线治疗(如治疗睾丸癌、淋巴瘤,或转移性肉瘤)。

**苯丁酸氮芥**

苯丁酸氮芥（chlorambucil；Leukeran）的抗肿瘤作用和环磷酰胺类似，口服吸收也很好。主要用于治疗慢性淋巴细胞白血病、低度淋巴瘤、巨球蛋白血症和真性红细胞增多症。苯丁酸氮芥不会造成出血性膀胱炎或脱发，胃肠副作用也较轻。不过，它却抑制骨髓。用它治疗红细胞增多症或其他疾病时，曾报道有出现急性非淋巴细胞性白血病的，与累计用药剂量有关。

**美法仑**

美法仑（melphalan；Alkeran）是苯丙氨酸氮芥，它进入细胞是通过氨基酸转运系统。美法仑通常是口服，每隔3～4个星期给10 mg/（$m^2$·d），连续4天。有些病人不吸收美法仑；这时，除了检测药物浓度以外，说明没有吸收的唯一线索就是没发生骨髓抑制。如果真没出现骨髓抑制，就应在以后疗程中增量直到引发出中度的骨髓抑制。美法仑常用于治疗多发骨髓瘤和卵巢癌，偶用于其他肿瘤。在某些多发骨髓瘤和卵巢癌病人中，本药曾诱发急性非淋巴细胞性白血病。

**白消安**

白消安（busulfan；Myleran）是甲烷磺酸类烷化剂，对髓性肿瘤有特异性，对其他癌症的抗肿瘤作用不高。只有口服，主要用于治疗慢性髓细胞性白血病（CML），或为了移植干细胞而作为骨髓抑制措施的一部分。白消安可产生长期的骨髓抑制，所以应待血象完全恢复后再开始下一疗程。白消安还可造成肺纤维化、色素沉着、无力和消耗。肾上腺功能则维持正常。

**亚硝脲类**

卡莫司汀（BCNU）和洛莫司汀（CCNU）在体内通过非酶介的水解作用迅速生物转化为具有烷化和甲氨酰化作用的中间产物。卡莫司汀供静脉注射，洛莫司汀则为口服。常规剂量亚硝脲的主要毒性是针对造血干细胞，可出现迟发的长期的骨髓抑制。高剂量时（如为了准备骨髓移植），亚硝脲可引起一种化学性肝炎或肺炎。长期使用使总剂量超过1500 mg/$m^2$时，还可造成肺纤维化或肾功能衰竭。因为亚硝脲有高脂溶性，能透过血脑屏障，所以它对原发脑肿瘤有一定的作用。亚硝脲可用于治疗Hodgkin病和多发骨髓瘤。

**铂化合物**

顺铂（cisplatin）和卡铂（carboplatin）都是铂配位化合物，具有广谱抗肿瘤作用，并且和多种其他胞毒制剂如烷化剂、抗代谢物以及天然产物有协同作用。它的作用机制目前还不完全清楚，不过和烷化剂有类似之处，如能和尿嘌呤N7位结合并可交联DNA。不过它还可交联腺嘌呤和胞嘧啶，并同RNA及蛋白质结合。

顺铂和卡铂都是静脉给药。顺铂的剂量通常是每隔3周给1剂100 mg/$m^2$，而卡铂的剂量为450 mg/$m^2$，间隔相同，不过剂量再高患者也可耐受。静脉给药后，两者的主要毒性都是恶心和呕吐，顺铂更严重。要能满意抑制胃肠道副作用，要求使用强有力的止吐剂，并常需联合用药。顺铂累积剂量大时，还可导致肾毒性，但如果同时输注盐水保证病人的体液充足并给利尿剂则可避免。累积剂量大时，还可导致进行性神经病。顺铂的骨髓抑制作用轻微，但卡铂的骨髓抑制作用却限制了它的用量。卡铂的毒性较顺铂为小，但对于某些肿瘤（虽然不是全部）来说，两者的功效相当。顺铂缺乏骨髓抑制作用这一点，有利于它同骨髓抑制制剂联合用药。有一个新的铂同系物草铂（oxaloplatin），可能对结肠癌有相当于氟尿嘧啶的功效。

## 抗代谢物

抗代谢物（表191-7）是正常生化物质的结构类似物，大部分都参与DNA或RNA代谢，而作用一般都

**表191-7**

**抗代谢性抗癌药**

| 药物 | 主要适应证 |
|---|---|
| 叶酸拮抗剂（氨甲蝶呤） | 急性淋巴细胞白血病、绒毛膜癌、乳腺癌、膀胱癌、头颈部癌、淋巴瘤 |
| 5-氟尿嘧啶 | 胃肠道癌、乳腺癌、头颈部癌 |
| 5-氟脱氧尿苷 | 局部用药（动脉内或腹腔内）治疗结肠癌转移 |
| 阿糖胞苷 | 急性白血病 |
| 吉西他宾 | 胰腺癌 |
| 6-巯嘌呤，6-硫鸟嘌呤 | 急性白血病 |
| 氟达拉宾 | 慢性淋巴细胞性白血病、低度淋巴瘤 |
| 2-氯脱氧腺苷 | 毛细胞性白血病、低度淋巴瘤 |
| 去氧可福霉素 | 毛细胞性白血病、T细胞淋巴瘤 |
| 羟基脲 | 慢性髓细胞性白血病 |

与 CCS 制剂相似。

### 嘧啶拮抗剂

**阿糖胞苷** 阿糖胞苷(cytarabine)是一个 S 期特异性制剂,对于急性非淋巴细胞白血病最为有用,对其他恶性血液病就差一些。它的活性成分,三磷酸阿糖胞苷(ara-CTP),可竞争抑制 DNA 聚合酶,阻断 DNA 的合成。阿糖胞苷还阻止链的延伸和各片段结合成新合成的 DNA。阿糖胞苷是静脉给药;它可通过血脑屏障。它可连续滴注,或通过静脉或皮下途径分次注射,连给 5 ~ 7 天。还有另一种使用超过制造商推荐总量的方案,每 12 小时给 1 ~ 3 克连给 3 ~ 5 天,疗效更高。标准剂量和高剂量方法,都造成严重的骨髓抑制。用高剂量时,常出现化学性结膜炎,后者使用皮质激素滴眼药治疗可缓解。除极少例外,只有使用足够的剂量使骨髓细胞数目严重减少并摧毁白血病原始细胞才能使急性白血病得到完全缓解。之后,原被白血病压抑的残余正常前体细胞重新布满骨髓。在治疗急性非淋巴细胞白血病时,阿糖胞苷常和柔红霉素合用,不过它和其他药也有协同作用,如和顺铂。阿糖胞苷还可鞘内注射以治疗白血病性或癌症性脑膜炎,一次剂量 75 ~ 100 mg。

**吉西他宾** 吉西他宾(gemcitabine;Gemzar)是一新型核苷类似物,其结构类似阿糖胞苷。两药均被胞苷脱氨酶代谢,两者的激活都需要细胞内的磷酸化。本药被批准用于治疗晚期胰腺癌。在 25% 的病人中可显著改善同癌相关的症状,而且与 5 氟尿嘧啶相比,对胰腺癌病人的存活期有一定的改善。病人可耐受本药;限制药量的毒性主要是一种可逆的骨髓抑制。静脉给药 30 分钟,每周 1 次连续 3 周,然后休息 1 周。近顷研究:本品与其他药物联合应用,治疗非小细胞肺癌、膀胱癌及 Hodgkin 病,都有相当疗效。

**氟尿嘧啶,氟尿苷,卡培他宾** 氟尿嘧啶(5-FU)是一个用于治疗多种实体瘤的重要抗肿瘤药物,治疗对象包括头颈部、食管、乳腺和结肠癌等。它可同多种制剂协同工作,包括铂化合物和放射疗法。研究表明,"脉冲式"注射氟尿嘧啶起到细胞毒作用主要是因为它被整合到 RNA 中去,而连续滴注(两天以上)以杀死细胞则是依靠它抑制 DNA 的合成和导致"缺胸腺嘧啶的死亡"。5-FU 通常是剂团量静注或输注,但也可动脉、腔内注射或局部应用。一个最佳的使用方案就是 5 天连续滴注,给药速率是 $1.0\ g/(m^2 \cdot d)$。这个方案可造成一定程度的胃肠道毒性,但骨髓抑制却很轻微。此外,还可加用足量的顺铂,这样就为头颈部和食管癌的新式辅助化疗提供了一个积极的治疗方案。比较不常见的毒性还有伴有共济失调的神经系综合征、化学性结膜炎,以及一种包括胸痛和心肌酶升高的综合征,其症状符合心肌缺血。口服 5-FU 的生物利用率是不规则的,药物主要是在肝脏中首次通过时被代谢的。

5-FU 的胃肠道毒性和抗肿瘤作用都可因用亚叶酸(leucovorin)而加强,后者增加了磷酸氟脱氧尿苷同胸苷酸合酶的结合。两药组合可以增加 5-FU 对乳腺和结肠癌的抗肿瘤作用。α 干扰素和和左旋咪唑(levamisole)似乎也可加强 5-FU 对结肠直肠癌的作用。左旋咪唑的加强作用只见于辅助治疗的场合。晚近的研究表明,对于结肠直肠癌,使用 5-FU 和亚叶酸治疗 6 个月是首选方案。5-FU 和氟脱氧尿苷(5-FUDR)都可通过肝动脉滴注以治疗结肠直肠癌仅仅转移到肝脏的情况。通过外科手术放置的血管导管,利用内置的或外携的泵可以对院外病人进行肝动脉滴注。但有一个限制,即无论是 5-FU 还是 5-FUDR 都可引发一种化学性肝炎和胆道硬化症并出现黄疸。在第 14 天 5-FU 就要停用时,就很容易由肝化学检查检测出肝功能的紊乱。研究表明,5-FUDR 加亚叶酸,可使疗效增高,缓解时间延长。

卡培他宾(capecitabine;Xeloda)是氟尿嘧啶前体,美国食品药品管理局(FDA)已批准本品用于乳腺癌和结肠直肠癌的治疗。卡培他宾口服,每日 2 次,连续用药 14 日以上,即可使 5-FU 血水平稳定,故有利于 5-FU 的连续输注。5-FU 是通过胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase)而被激活的。

### 嘌呤拮抗剂

**6-巯嘌呤和 6-巯鸟嘌呤** 6-巯鸟嘌呤(6-TG)和 6 巯嘌呤(6-MP)不同,其代谢产物是整合到 DNA 和 RNA 两者之中的。对于急性非淋巴细胞白血病,6-TG 合并阿糖胞苷可有些用场,而 6-MP 则主要用于急性淋巴细胞白血病,特别是儿童期的。6-MP 的吸收是不稳定的,但血浆监测可查出吸收不良者,他们易于复发白血病,可能是因为 6-MP 的生物利用率不好。6-MP 的一个类似物,硫唑嘌呤,是有用的免疫抑制剂。6-MP 和硫唑嘌呤都被黄嘌呤氧化酶降解,所以如果病人同时使用黄嘌呤抑制剂别嘌呤醇,就应将他们的巯嘌呤剂量减至标准剂量的 25%。6-TG 不是被黄嘌呤氧化酶降解的,因此使用别嘌呤醇时剂量不需要矫正。

**氟达拉宾** 氟达拉宾(fludarabine;Fludara)(5-氟

腺苷一磷酸)是腺嘌呤的类似物,可抑制DNA聚合酶和核糖核苷酸还原酶。氟达拉宾苷是现有治疗慢性淋巴细胞白血病的最具活性的药物,对其他发展缓慢的淋巴瘤和巨球蛋白血症也有一定的抗肿瘤作用。氟达拉宾常静脉给药,30分钟内给25 mg/(m²·d),连续5天,间隔4周。主要毒性是骨髓抑制。在早期于急性非淋巴细胞白血病的临床试验中使用的较高剂量,曾偶尔造成皮质性失明。在目前用于慢性淋巴细胞白血病和其他淋巴肿瘤的较小剂量,副作用通常轻微并为可逆性的。氟达拉宾与环磷酰胺或米托蒽醌(mitoxantrne)合用,还可治疗低度淋巴瘤。

**其他嘌呤拮抗剂** 其他嘌呤拮抗剂还有去氧可福霉素(DCF)和2-氯脱氧腺苷(2-CDA)。两者对毛细胞白血病的治疗都极强有力,使用一单剂后可维持长时间的缓解。两者对于其他低度淋巴肿瘤(如CLL和低度淋巴瘤)也有些抗肿瘤作用。

### 叶酸拮抗剂

**甲氨蝶呤**(MTX) 是叶酸的结构类似物,是此类化合物中唯一被美国食品药物管理局批准的药物。MTX可口服、肌内或静脉内注射,现主要用作联合化疗的一个组分,治疗各种类型的肿瘤,包括急性淋巴细胞白血病、小细胞肺癌、膀胱癌、头颈部癌和乳腺癌。使用高剂量并加亚叶酸补救,可对成骨肉瘤起抗肿瘤作用。要MTX发挥作用,需要MTX在细胞内形成多聚谷氨酸的形式,因为它的多聚谷氨酸盐同样能抑制二氢叶酸还原酶而在细胞内的滞留时间比单纯MTX要长。多聚谷氨酸还能抑制其他依赖叶酸的酶,如胸苷酸合酶。如肾功能正常进水充足,则MTX会在给药后12小时内以原样主要经尿排出。

MTX的主要毒性是针对迅速分裂的组织,包括骨髓、胃肠黏膜和(在较小的程度上)皮肤。在使用高剂量或病人的肾功能有问题时,MTX可产生肾毒性。慢性长期使用(如对急性淋巴细胞白血病的维持治疗,或长期治疗银屑病)偶尔可造成肝纤维化和硬化。可在给MTX后36小时内使用亚叶酸来减免它对迅速分裂的组织的毒性。当有意使用高于制造商推荐的最高剂量时[如1500 mg/(m²·d)],也可加用亚叶酸。当使用高剂量MTX时,亚叶酸必须在给MTX后的24至36小时内使用,剂量为15~50 mg/m²,每6小时一次,连续48小时,加用亚叶酸的时间视血清MTX的浓度而定。肾功能不好的病人,需要的亚叶酸的量大,时间也长。因此使用MTX加亚叶酸的方案要求良好的肾功能,并对血浆浓度和肾功能严密监护。

**表191-8**

**天然抗癌药**

| 药物 | 主要适应证 |
|---|---|
| **植物生物碱** | |
| 长春新碱 | 淋巴组织恶性肿瘤 |
| 长春碱 | Hodgkin病、睾丸癌 |
| 长春瑞宾 | 小细胞肺癌 |
| **鬼臼毒素类** | |
| 依托泊苷(VP-16) | 小细胞肺癌,淋巴瘤 |
| 替尼泊苷(VM-26) | 急性淋巴细胞白血病 |
| **微管蛋白①抑制剂** | |
| 紫杉醇(Taxol) | 卵巢癌、乳腺癌 |
| 多西他赛 | 结肠癌 |
| **抗生素** | |
| 蒽环类 | |
| 阿霉素 | 淋巴瘤、乳腺癌、肉瘤 |
| 柔红霉素 | 急性白血病 |
| 伊达比星 | 急性白血病 |
| 米托蒽醌 | 急性白血病、淋巴瘤 |
| 丝裂霉素 | 胃肠道恶性肿瘤 |
| 放线菌素 | 绒毛膜癌、威尔姆瘤、尤因肉瘤、横纹肌肉瘤 |
| 博来霉素 | 淋巴瘤、头颈部癌 |
| **其他制剂** | |
| 六甲蜜胺 | 卵巢癌 |
| 天冬酰胺酶 | 急性淋巴细胞性白血病 |
| 全反式维甲酸 | 急性早幼粒细胞性白血病 |
| 三氧化二砷 | 急性早幼粒细胞性白血病 |
| 甲磺酸依马替尼 | 慢性髓细胞性白血病 |

① 原文为Tublin,似误。 ——译者

## 天然抗癌药物

天然抗肿瘤物有两个主要类型:植物生物碱和抗生素(表191-8)。除博来霉素外,肿瘤对天然产物的抗性都可能是通过P糖蛋白多重耐药机制介导的。

## 植物生物碱

### 长春新碱和长春碱

长春属生物碱都是从蔓长春花(*Vinca rosacea*)中分离出来的。临床上使用的长春属生物碱,长春新碱(vincristine)和长春碱(vinblastine),都可沉淀微管蛋白(tubulin)从而破坏细胞微管。长春碱的主要毒性是在造血方面,但长春新碱的主要毒性则是在周围神经,造成感觉、运动和自律神经病。常见症状为指(趾)感觉异常(针刺样感)和进行性肌无力伴有反射

丧失，特别是在下肢。可出现垂足，偶可出现脑神经、膀胱或肠道的神经病。停药后，神经毒性消退缓慢，需要若干月才能改善，特别是当运动功能受累时。长春新碱缺乏骨髓毒性这一点有利于它参与联合化疗。长春属生物碱有起疱作用，只能静脉给药。这两种药对白血病、淋巴瘤，以及个别的实体瘤，包括小细胞肺癌和乳腺癌，都有抗肿瘤作用。长春新碱用于各种药物组合，包括用于治疗淋巴瘤的 MOPP、CHOP、MACOP-B 和 M-BACOD（第 195 章）和治疗多发骨髓瘤（第 196 章）的 VMCP 和 VAD。长春新碱的最主要的应用，就是用于治疗非精原细胞瘤类的睾丸癌的 PVB 方案（第 247 章）和用于治疗 Hodgkin 病的 ABVD 方案（第 194 章）。长春碱也同顺铂联合用于非小细胞性肺癌，同丝裂霉素联合用于转移性乳腺癌的治疗。

**长春瑞宾** 长春瑞宾（vinorelbine）是一个半合成的长春属生物碱，被批准用于治疗非小细胞性肺癌。它的抗肿瘤谱和作用机制都和长春新碱和长春碱相似。在人类，它的限用毒性也和长春碱一样，是在血液方面。

## 鬼臼毒素

### 依托泊苷

本品（etoposide；VP-16，VePesid）是一个半合成的配糖体，是由足叶草（*Podophyllum peltatum*）根部抽取液制造出来的。它的一个密切相关的同系物，替尼泊苷（teniposide；VM-26），在美国还未被食品药物管理局批准使用。从机制上来讲，据信它是作为细胞核中的拓扑异构酶Ⅱ（topoisomerase Ⅱ）的抑制剂而起作用的，导致 DNA 链的断裂。附加作用还包括抑制核苷的转运以及线粒体的电子传递。依托泊苷具高度脂溶性而不溶于水，静脉使用需要特殊剂型。还有口服剂型。除了脑部外，在其他一切部位分布都很好。一个常用的方案是静脉给 150～200 mg/($m^2$·d)，连续 3 天。主要在尿中排出，其次是经胆汁。在肾功能低下的病人，剂量应减半。主要的副作用是骨髓抑制，不过还可发生胃肠道毒性和脱发。主要同顺铂和博来霉素并用，治疗转移性睾丸癌。依托泊苷对小细胞肺癌、淋巴瘤及单核细胞白血病也有强效。

### 紫杉醇

紫杉烷（taxanes）类药物是一组重要的新型抗肿瘤剂，其主要作用似乎是稳定微管蛋白。紫杉醇（paclitaxel；Taxol）在美国已被批准用于治疗乳腺癌和卵巢癌，现还广泛用于治疗其他上皮癌（头颈部、食管和非小细胞肺癌）的联合治疗。例如对于卵巢癌，紫杉醇和顺铂合用是第一线的疗法，治愈率可达10%～20%，同顺铂和环磷酰胺相比，它可改善存活期限。本药可引发过敏反应（如低血压、呼吸困难、支气管痉挛和荨麻疹）。通常都是在给紫杉醇之前，预先给药预防这些反应：治疗前 6～12 小时口服或静脉注射 20 mg 地塞米松；治疗前 30 分钟苯海拉明 50 mg；治疗前 30 分钟静脉注射 300 mg 的 $H_2$ 拮抗剂（如西米替丁）。其他毒性还包括神经病（这可能限制用量）、肌肉痛和周围神经炎，这后一种通常只发生在使用传统剂量（135～250 mg/$m^2$，24 小时给予）多个疗程之后。紫杉醇与曲妥珠单抗（transtuzumab；Herceptin）合用，还可使其对转移性乳腺癌的疗效增加。

### 多西他赛

多西他赛（docetaxel；Taxotere）是紫杉醇的半合成类似物，已被批准用于治疗在蒽环类药物治疗中仍在进展的、晚期的或转移的乳腺癌。此药对非小细胞肺癌也有抗肿瘤作用。推荐的剂量是每 3 周静脉注射 60～100 mg/$m^2$。毒性也与紫杉醇相似，但大剂量时可能发生一种毛细血管渗漏综合征（capillary leak syndrome）。

## 抗肿瘤抗生素

### 阿霉素、柔红霉素和伊达比星

这些蒽环类抗生素是由波塞链真菌（*Streptomyces peicetius*）的一个变种分离出来的，对癌症的化疗特别有用。柔红霉素（daunorubicin，daunomycin）是本组的第一个制剂，用于治疗急性白血病。它的同族药物，阿霉素（doxorubicin；Adriamycin）的抗肿瘤谱更广，包括恶性血液病和多种实体瘤，如乳腺和甲状腺癌、淋巴瘤和骨髓瘤，以及成骨肉瘤和软组织肉瘤。在治疗急性髓细胞性白血病时，柔红霉素常和阿糖胞苷并用，而阿霉素则常和环磷酰胺、氟尿嘧啶、依托泊苷、长春新碱或顺铂组成特定方案，以治疗实体瘤。在机制上，蒽环类抗生素以高亲和力嵌入 DNA 并抑制拓扑异构酶-Ⅱ的作用，导致 DNA 的断裂。蒽环对心脏的毒性，可能还和它产生自由基有关。阿霉素和柔红霉素都必须静脉给药，或分次或长时滴注。渗出血管可造成严重组织损伤。据报道，立即局部应用 1.5

mL 99%二甲基亚砜(DMSO)可防止以后发生溃烂。长时滴注蒽环时,建议使用血管导管。对于蒽环渗出造成的溃疡和坏死,常需要外科清除受损组织再植皮。

蒽环最常见的急性毒性包括脱发、恶心、呕吐、黏膜炎和骨髓抑制。在接受大积累剂量阿霉素或柔红霉素(第73章)的病人,可能会发展出一种迟发的、与剂量有关潜含不可逆性的心肌病,心脏收缩力下降。急性心律失常并不常见。

当一个病人接受的总剂量已经达到350~400 mg/m$^2$时,通常就开始对蒽环的心脏影响进行周期性监测。左心射血分数下降了15个百分点或降至50%以下时,就应停用阿霉素。也可使用心肌内膜活组织检查。分次给阿霉素累积总量不足550 mg/m$^2$时,心脏毒性不常见;但超过这个量时,发生率就逐步上升。年老病人和其他具有心脏病风险(如高血压)的人,患蒽环心肌病的风险也较高。对于已有心脏疾患的人,不推荐使用蒽环类。如果是使用连续滴注(例如连续4~5天)的方法给药,那么心毒性就比较小,可给予大得多的、范围在1000 mg/m$^2$的累积量。伊达比星(idarubicin)是另一个蒽环类药物,新近被批准用于治疗急性髓细胞白血病。在对照研究中,伊达比星和阿糖胞苷合用,治疗急性髓细胞性白血病比柔红霉素和阿糖胞苷合用,能取得更高的缓解率。近来表柔比星(epirubicin)在美国已获准可与其他药物合用,辅助治疗乳腺癌,心脏毒性作用小于阿霉素(多柔比星)。

美国食品药物管理局批准了一个保护心脏免受蒽环毒性的制剂,右雷佐生(右丙亚胺,dexrazoxane),用于接受阿糖霉素累积剂量超过300 mg/m$^2$的病人。为减少心脏毒性而设计的阿霉素的脂质体剂型,也正在评估中。右雷佐生的毒性包括注射处的疼痛和中度的中性粒细胞减少症和血小板减少症。考虑到右雷佐生有可能影响肿瘤对抗癌药的反应,美国食品药物管理局提出,只有当阿霉素的累积总量达到300 mg/m$^2$时才可开始使用右雷佐生。

有几种制剂是把阿霉素(多柔比星)或柔红霉素封包在脂质体(liposomes)内,目的是使药物释出减慢,从而使药物毒性(特别是心脏毒性)减轻。这些制剂进入的组织可能与母药不同,因此治疗性能亦异。如一种名为"多西尔"(Doxil)的盐酸阿霉素脂质体,即获准可用于紫杉醇和铂剂为主的化疗方案皆无效的卵巢癌。脂质体柔红霉素(Daunosome)还已获准用于Kaposi肉瘤的治疗。

**博来霉素**

博来霉素(bleomycin;Blenoxane)包含轮枝链真菌(*Streptomyces verticillus*)产生的11种密切相关的糖肽。博来霉素的作用包括:它同DNA结合,以及产生超氧化物和其他活性氧成分,如羟基。DNA的断裂似乎是因为DNA-博来霉素-$Fe^{2+}$复合物的被氧化。博来霉素的抗肿瘤作用是受细胞周期制约的,主要作用于$G_2$期。可经皮下、肌内和静脉给药。它的主要用途是同其他药物联合治疗睾丸癌和头颈、子宫颈、皮肤、阴茎和直肠的鳞状细胞癌。还可同其他药物联合治疗淋巴瘤(ABVD疗法)。

博来霉素只有轻微的骨髓抑制作用,可与其他导致中性粒细胞减少的药物组成联合方案。急性毒性包括过敏样反应,发热并伴有低血压和脱水。过去没有用过博来霉素的病人应先接受一个试验剂量(例如1~2 mg),观察有无此类反应。博来霉素的个别治疗剂量通常是在5~10单位/m$^2$的范围内。

博来霉素的最严重慢性反应就是肺纤维化,它同累积剂量有关,表现为咳嗽、气短,胸片可见双侧基底浸润。现可以对肺部的早期异常进行筛查,如弥散量的减退,这一般在博来霉素的总量超过250个单位时就可查出。如果肺弥散量下降异常,就应停博来霉素。这种毒性可能是不可逆的,不过皮质激素可能有些用处。博来霉素的其他反应包括皮肤毒性,如起疱、脱屑、掌跖角化和皱褶处色素沉着。

**丝裂霉素**

丝裂霉素(mitomycin;Mitocin C,Mitomycin C)是由头状链真菌(*Streptomyces caespitosus*)分离出来的。丝裂霉素在体内各种组织中被细胞色素P-450系统激活后就作为一种CCNS烷化剂发挥作用。此后,它就可以烷化DNA,造成链内和链间的交联,导致细胞死亡。丝裂霉素有"生物还原"("bioreductive")特性,对实体瘤内部供氧不足的肿瘤细胞具有更强的细胞毒作用,它曾同放射并用以治疗头颈部的癌症。丝裂霉素的临床抗肿瘤谱包括乳腺、肺、胃肠、泌尿生殖系和妇科的癌症。丝裂霉素还被纳入多种细胞毒药物联合方案供全身应用,时常是针对用其他疗法后又复发的病人作为第二线疗法。通常是静脉给药,但也可用于腔内,如治疗表浅膀胱癌。它正常的静脉内给药剂量范围在10~15 mg/m$^2$。

丝裂霉素的主要毒性是迟发的骨髓抑制,通常是

在注射后4～6周后出现。丝裂霉素对骨髓干细胞有积累效应，可使骨髓在停药3至6个月后还处于再生不良的状态。在给药时，常发生恶心、呕吐和食欲不振，但常可使用止吐剂加以控制。偶尔丝裂霉素也可引发间质性肺炎、肾毒性或溶血性尿毒症综合征。

**放线菌素**

放线菌素（dactinomycin；Actinomycin D，Cosmegen）是从链真菌中分离出的第一个有效的抗肿瘤药物。它嵌入相邻的鸟嘌呤－胞嘧啶碱基对从而结合到DNA上。它抑制依赖于DNA的RNA合成，因此它在一切敏感的细胞中导致蛋白质合成的终止。它是静脉给药，主要毒性是骨髓抑制，通常在注射7～10天后出现。放线菌素还可造成胃肠道毒性，引起腹痉挛、腹泻和黏膜炎。本药还可引起一种放射"回忆"反应，可在以前照射过的部位重新出现皮肤红斑。放线菌素的主要用途是在儿科，用于合并化疗以处理Wilms瘤、Ewing肉瘤和胚胎型横纹肌肉瘤。在成人，对于睾丸或卵巢的生殖细胞肿瘤、妊娠绒毛膜癌和软组织肉瘤，可以作为第三线的疗法。

### 拓扑异构酶I抑制剂

本品本组药物结合到拓扑异构酶I上去。此酶现有两个抑制剂已被批准用于临床：伊诺替堪（irinotecan）和托泊替堪（topotecan）。

**伊诺替堪**（CPT-11）

是一个药物前体，在体内迅速水解为SN-38，后者为拓扑异构酶I的强有力抑制剂。它已被批准用于治疗结肠直肠癌。最常用的治疗方案是每3周滴注1次200 mg/m$^2$，不过还有其他方案正在探索中。主要的限制用量的毒性不在血液方面，而主要是腹泻。治疗24小时内就可出现腹泻，但也可晚到治疗4～8天以后。刚出现腹泻征兆就用洛哌丁胺或奥曲肽积极治疗，可使病人继续使用本药。用CPT-11还可能出现严重的中性粒细胞减少。近端研究证明本品与5-FU或亚叶酸合用治疗结肠直肠癌，比单用5-FU或亚叶酸都更有效，但也可能引起严重腹泻及中性粒细胞减少，处理甚难。

**托泊替堪**

被批准用于过去接受过治疗的卵巢癌患者。它的作用机制和依诺替堪相似，也是抑制拓扑异构酶I。它对其他肿瘤也有作用，包括恶性血液病、小细胞肺癌、神经母细胞瘤和横纹肌肉瘤。推荐剂量为30分钟静脉输入1.5 mg/(m$^2$·d)，每3周1次。限制用量的并且是最常见的毒性为骨髓抑制，特别是中性粒细胞减少。

## 其他抗癌制剂

### 丙卡巴肼

丙卡巴肼（procarbazine；Matulane）是一个口服的甲肼衍生物，对Hodgkin病（作为联合化疗方案MOPP的一个成分）和非Hodgkin淋巴瘤、肺癌和脑瘤等都有作用。丙卡巴肼通常是100 mg/(m$^2$·d)，每个疗程连给10～14天。丙卡巴肼经代谢被活化产生一个甲基重氮（methyldiazonium）离子，后者可同核酸、蛋白质和磷脂结合从而阻止大分子的合成。据认为，它的细胞毒性作用可能是因为产生$H_2O_2$造成DNA链的断裂。丙卡巴肼的主要毒性有恶心、呕吐和骨髓抑制。丙卡巴肼的一个代谢产物是单胺氧化酶（MAO）抑制剂，因此当患者同时还服用其他MAO抑制剂时就可能中毒。如果患者食用富含酪氨酸的食物如陈干酪、葡萄酒和香蕉，就有可能出现高血压。饮酒后还可能出现双硫仑（disulfiram）样反应，有出汗和头痛。其他不常见的反应还有溶血性贫血和肺部反应。已知丙卡巴肼还有致白血病、致癌和致突变作用，并被认为在霍奇金病患者身上晚期出现白血病或其他继发恶性病变的发病过程中起重要作用。丙卡巴肼还可造成精子缺乏和不排卵。因为还有其他不含丙卡巴肼的联合化疗方案可用于Hodgkin病（如ABVD），所以在使用本药之前必须仔细权衡利弊。

### 达卡巴嗪

达卡巴嗪（dacarbazine；DTIC，dimethyllimidazole carboxamide）是通过N位氧化去甲基作用被激活。现认为起细胞毒作用的是其中间产物，是一个具烷化作用的甲基阳碳离子。达卡巴嗪是静脉给药，或1日滴注750 mg/m$^2$，或分次给，分摊在5日或5日以上。DTIC可造成严重的恶心、呕吐，因此需要强力的抗吐剂。骨髓抑制比较轻微。达卡巴嗪用于联合化疗方案（ABVD）以治Hodgkin病，还和阿霉素及其他制剂合并治疗软组织肉瘤，最后还可单药治疗转移性黑

色素瘤。

### 替莫唑胺

替莫唑胺(temozolomide;Temodar)是口服有效的咪唑四嗪(imidazotetrazine)衍生物,可用于成人退行性星形细胞瘤(anaplastic astrocytoma)(成胶质细胞瘤,glioblastoma)的治疗。本品在生理 pH 时迅速非酶转化为活性化合物 MTIC,即与达卡巴嗪的代谢情况相似。毒性也与后者相似,二者都是强烈致癌物。

### 六甲蜜胺

本药(HMM)因极难溶,只有口服剂型。但口服的生物利用率也不稳定,而恶心、呕吐可限制用量。胃肠不适与日俱增,因此也限制疗程的长度,在剂量为 12 mg/(kg·d)时只能到 2 至 3 周。可有轻度骨髓抑制。此外,HMM 还可造成中枢和周围的神经毒性,包括情绪改变、幻觉和周围神经病。六甲蜜胺被认为是烷化剂,可能是它的去甲基代谢产物经酶促羟化作用变成具细胞毒的羟甲基化合物。对于抗烷化剂的卵巢癌,HMM 也显示抗肿瘤作用;此外对于其他几种癌症(肺癌、乳腺癌、淋巴瘤),也有稍差一些的作用。

### 羟基脲

羟基脲(hydroxyurea;Hydrea,HU)抑制核糖核苷酸还原酶,导致细胞内三磷酸脱氧核苷的缺失和 DNA 合成的抑制。临床应用的是口服剂型。HU 的主要毒性是针对骨髓,它可引起暂时性的、剂量相关的骨髓抑制。剂量高时,可发生一种 Vit $B_{12}$和叶酸治疗无效的大细胞贫血。高剂量时,胃肠副作用如恶心、呕吐和黏膜炎也常见。HU 主要用于治疗慢性髓细胞白血病和真性红细胞增多症,但对于头颈部癌和转移性黑色素瘤也有些用处,此外还可作为放射致敏剂。

### 米托蒽醌

米托蒽醌(mitoxantrone;Novantrone)是一种合成蒽二酮,其结构类似于蒽环类药物(anthracyclines)。已被美国食品药物管理局批准作为二线药物治疗复发的白血病,但也可用于治疗乳腺癌和淋巴瘤。米托蒽醌结合到 DNA 上去造成链断裂,阻止 DNA 和 RNA 的合成。谈到肿瘤细胞对药物的反应,米托蒽醌和蒽环之间并不存在完全的交叉反应性。米托蒽醌治疗白血病的剂量要比治疗实体瘤为高。对晚期乳腺癌患者进行比较研究,说明米托蒽醌的作用和毒性都比阿霉素为小。它的主要急性毒性是骨髓抑制。胃肠道副作用如恶心、呕吐和黏膜炎,以及脱发,都比蒽环类轻。米托蒽醌可造成一定的心脏毒性,通常表现为在注射时出现心律不齐,并可加重蒽环类已造成的心肌病。对于卵巢癌,它可用于腹腔,因为大部分药物都停留在腹腔内。这种方法减少了全身毒性,但却可造成化学性腹膜炎和粘连。

### 天冬酰胺酶

左旋天冬酰胺酶(L-asparaginase;Crasnitin,Elspar)是从大肠杆菌(*Escherichia coli*)或胡萝卜软腐欧文菌(*Erwinia carotovora*)分离出的细菌酶。它的主要用处就是用于治疗淋巴细胞白血病和某些淋巴瘤,因为它们缺乏天冬酰胺合成酶而必须依赖外源天冬酰胺。左旋天冬酰胺是一个非必需氨基酸,大多数细胞都可以合成自己所需的天冬酰胺。治疗时,左旋天冬酰胺酶将血浆中天冬酰胺都变为天冬氨酸和铵,从而使血浆中不复存在天冬酰胺。大部分病人用药后出现发热和寒战,还有恶心、呕吐,但这些症状通常都可以通过预先服用抗吐剂和抗炎药加以防止或减轻。天冬酰胺酶毒性可导致肝功能试验异常(天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶和胆红素),低白蛋白血症,以及凝血因子和胰岛素的血浆浓度降低。其他偶发的毒性还包括胰腺炎和中枢神经系统异常,后者可导致精神错乱和昏迷。反复应用天冬酰胺酶可诱发抗体从而可抑制本身的活性并加速其清除,同时还可引起过敏反应。使用天冬酰胺酶后出现过敏反应的病人可表现为低血压、喉头水肿、支气管痉挛和荨麻疹。对于过敏病人,可换用从另一菌种分离来的天冬酰胺酶就可绕过现有的中和抗体。因为它没有骨髓抑制和胃肠道毒性,所以常把它纳入各种联合治疗方案用于治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)。一个例子就是先使用氨甲蝶呤,24 小时后再给左旋天冬酰胺酶。

## 对毒性的处理

大部分细胞毒药物都对人体细胞也有毒性,治疗方案必须考虑到这一点。

## 针对骨髓毒性的剂量调整

为了避免危及生命的严重副作用如粒细胞减少性发热或血小板减少性出血，常需要下调抑制骨髓的制剂的剂量。大多数药物都已搞出依据经验的给药时间安排，包括通常是每3～4周使用的抑制骨髓药物的单药和合并用药。治疗间隔提供了骨髓中髓性前体细胞的造血恢复时间，并避免了骨髓抑制积累起来。在使用骨髓抑制药物化疗时，必须在每个疗程前查白细胞计数、分类和血小板计数。在头几轮化疗以及以后，应在疗程之间测查计数，特别是粒细胞绝对计数(AGC)的最低值。AGC降至1000/μL以下增加感染的风险，而AGC降至500/μL以下则有致命的风险。因为AGC可在最低点之后迅速回升，所以即或最低点曾很低，但下一疗程前测量时AGC可能已正常。对于某些可导致很低的最低值但为时不长的药物组合来讲，使用可支持度过这AGC最低点的预防性抗生制剂(如环丙沙星、复方磺胺甲噁唑－甲氧苄啶)可保护病人，使免遭受继发于中性粒细胞减少的感染。一般讲，如果AGC低于2000/μL，则抑制骨髓的药物剂量应减半。AGC低于1500/μL，剂量应减少75%。而如果低于1000/μL，药物就应暂停直至血象恢复。对待骨髓抑制的另一个方法就是使用骨髓生长因子，这在下面生物制剂中再讨论(见“生物疗法”一节)。

**表 191-9**

**用于癌症治疗的激素类制剂**

| 代表性制剂 | 剂量(除另有说明皆指口服) | 毒性<br>A＝急性；D＝迟发 | 用途 |
|---|---|---|---|
| **糖皮质激素** | | | |
| 泼尼松 | 20～100 mg/d 或 50 mg qod (单剂) | A. 液体潴留、高血糖、欣快感、抑郁、低钾血症 | 白血病<br>淋巴瘤 |
| 地塞米松 | 4～16 mg/d 或每2～4周1次，连续4d 40 mg/d 脉冲式疗法 | D. 骨质疏松、免疫抑制、胃肠溃疡、Cushing综合征样外观、白内障 | 骨髓瘤<br>乳腺癌<br>脑转移 |
| **雌激素** | | | |
| 己烯雌酚 | 5 mg tid (乳腺癌)<br>1～3 mg qd (前列腺癌) | A. 恶心、呕吐、液体潴留、高钙血症(骨转移时发作)、子宫出血<br>D. 女性化、冠状动脉病加速 | 乳腺癌<br>前列腺癌 |
| **抗雌激素制剂** | | | |
| 他莫昔芬 | 20 mg qd | A. 偶有恶心、液体潴留、潮热<br>D. 视网膜变性 | 乳腺癌 |
| 托瑞米芬 | | | 乳腺癌 |
| **芳香化酶抑制剂** | | | |
| 氨鲁米特(加氢化考的松 20 mg bid) | 250 mg bid (乳腺癌)<br>250 mg qid (前列腺癌) | A. 头晕<br>D. 皮疹(暂时性) | 乳腺癌<br>前列腺癌 |
| 阿那托唑 | 1 mg/d | A. 恶心、呕吐 | |
| **孕激素类** | | | |
| 醋酸甲地孕酮 | 40 mg qid | A. 食欲增加(甲地孕酮)、液体潴留 | 乳腺癌 |
| 醋酸甲羟孕酮 | 1 g 肌注每周 | D. 体重增加、血栓栓塞 | |
| **雄激素** | | | |
| 氟甲睾酮 | 10～20 mg qd | A. 胆汁潴留性黄疸(口服氟甲睾酮) | 乳腺癌 |
| 睾酮 | 600 mg IM 每4～6周 | D. 男性化 | |
| **抗雄激素制剂** | | | |
| 氟他胺 | 250 mg tid | D. 男子女性型乳房 | 前列腺癌 |
| **促性腺素释放激素激动剂(长效剂型)** | | | |
| 醋酸亮脯利特 | 7.5 mg 皮下注射每月1次 | A. 症状暂时加重 | 前列腺癌 |
| 醋酸戈舍瑞林 | 3.6 mg 皮下注射每月1次 | | 乳腺癌(?) |

## 针对肝肾功能障碍的剂量调整

如果药物需要功能受损的肝肾来代谢,则剂量应加调整。阿霉素的代谢需要良好的肝胆功能。血清胆红素的值高于3.0 mg/dL 时,阿霉素的剂量就至少应减少50%直到药物耐受性重新建立为止。

顺铂、甲氨蝶呤、依托泊苷、羟基脲和博来霉素主要都是通过肾脏排泄。这些制剂的剂量就应该按照肾功能下降的程度来等比调整;肾功能的下降可依据肌酐清除值来定,而后者可由血清肌酐值反映出来。

## 内分泌制剂

癌症细胞常表现出对调节正常亲源器官和组织的激素调控机制的易感性。内分泌疗法(表191-9)似乎主要是通过细胞抑制作用不是通过细胞毒作用,通常要求长期的抑制。内分泌疗法包括使用激素和“抗激素”,后者不是针对有关的内分泌机制的拮抗剂就是它的部分激动剂。激素效应都是受体介导的,因此在考虑肿瘤类型和病人情况以决定可能采取的内分泌疗法时,就应测试能结合激素的受体情况。

## 固醇激素和抗激素

源于内分泌器官的癌症和源于免疫系统的癌症,都对固醇激素、固醇激素拮抗剂,以及激素剥夺状态敏感。性固醇制剂及其拮抗剂,是治疗源于乳腺、前列腺和子宫的癌症的主要制剂。内分泌腺切除手术(垂体切除术、肾上腺切除术、卵巢切除术、睾丸切除术)已逐渐让位于全身用药。不过,对激素敏感的乳腺和前列腺癌,卵巢切除和睾丸切除仍然有其用途。

### 雌激素和雌激素受体调节剂

雌激素和雌激素受体调节剂(ERM)包括他莫昔芬、雷洛昔芬和托瑞米芬。他莫昔芬(tamoxifen;Nolvadex)是非类固醇ERM与正常和恶性组织中的雌激素受体结合,可用于表达激素受体(无论雌激素还是孕酮受体)的乳腺癌治疗。转移性乳腺癌患者,他莫昔芬为每日口服1剂(20 mg)(第204章),亦可用于绝经前、后妇女的辅助治疗。激素受体强阳性肿瘤,有效率>60%;但他莫昔芬对未表达激素受体的妇女则无何功效。近来对1300名乳腺癌高危妇女所作乳腺癌预防试验证明:服用他莫昔芬的妇女,发病率比服用安慰剂者约低50%。雷洛昔芬(raloxifen;Evista)是选择性雌激素受体调节剂(SERM),可使治疗骨质疏松症的老年妇女乳腺癌发生率减低。托瑞米芬(toremifene;Fareston)是比他莫昔芬作用更强的ERM,有效率、有效中位数持续时间、发展中位数时间和中位数存活时间等,都与他莫昔芬相似,短期副作用也相似,但长期服用托瑞米芬的子宫内膜癌风险尚未确定。

### 芳香酶抑制剂

芳香酶抑制剂(aromatase inhibitors)包括氨鲁米特(aminoglutethimide;Cytadren)、阿那曲唑(anastrazole;Arimidex)、来曲唑(letrozole;Femara)和伊西美坦(exemestane;Aromasin)。抑制芳香酶,是对绝经后妇女乳腺癌的有效治疗,因为她们的雌激素主要来源是肾上腺所产雄烯二酮(androstenedione)在肝、肌肉和脂肪中转化为雌酮(estrone)。芳香酶是两种蛋白构成的酶复合体,即芳香酶细胞色素P-450(CYP19)和NADPH-细胞色素P-450还原酶;抑制芳香酶,即可阻断雄激素在外周组织(包括脂肪、肝、肌肉、乳腺等)中转化为雌酮。新芳香酶抑制剂对CYP19的亲和性高得多,选择性比氨鲁米特高,毒性则比氨鲁米特小,无需补偿糖皮质激素。阿那曲唑和来曲唑是非类固醇可逆性芳香酶抑制剂,而伊西美坦则是类固醇不可逆拮抗剂。芳香酶抑制剂已获准用于激素治疗有效的转移性乳腺癌的治疗。对他莫昔芬治疗后复发的病人,作为二线激素制剂,疗效与甲地孕酮相等,而副作用则较小。近据前沿转移性乳腺癌和辅助性治疗的初步资料,这些新药的作用似与他莫昔芬相当,或更过之,而氨鲁米特则能引起糖皮质激素缺乏,盐皮质激素缺乏,皮疹,嗜睡,直立性低血压等;较新制剂毒性情况极佳,只有少数病例有过恶心,腹泻,无力,头痛,发热潮红,肿瘤处疼痛等反应。推荐的每日服量为阿那曲唑1 mg;来曲唑2.5 mg,伊西美坦25 mg。

### 抗雄激素

抗雄激素有比卡鲁胺(bicalutamide;Casodex)、氟他胺(flutamide;Eulexin)和尼鲁米特(nilutamide;Nilandron),它们都是雄烯二酮与雄激素受体相互作用

的竞争性拮抗剂。抗雄激素与促黄体激素释放激素(LRHH)或睾丸切除术联合治疗前列腺癌有效。3种抗雄激素的作用虽皆相似,但副作用不同。雄激素阻滞作用可使男子发生女性化副作用,出现乳腺痛、乳房女性化、乳溢、热潮红、面须消失等征。三者都能引起恶心、腹泻和便秘,尼鲁米特还可发生视力障碍、间质性肺炎、乙醇耐受不良等特应性反应(idiosyncratic reactions)。

### 孕激素类

对于转移的乳腺癌或内膜癌,孕激素类(progestins)有助于姑息处理,在激素敏感的情况下也可使肿瘤缓解。但对上述两种癌,并没有证据说明它们有助于辅助治疗。偶尔有前列腺癌患者似乎对孕激素疗法有所反应。最常用的孕激素包括醋酸甲地孕酮、甲羟孕酮(megestrol acetate; Megace)和己酸羟孕酮(hydroxyprogesterone caproate; Delalutin)。对于原对他莫昔芬有效的乳腺癌转移患者,醋酸甲地孕酮可作为二线药物;使用他莫昔芬时如出现严重的副作用(如严重的潮热),这时醋酸甲地孕酮可做代替。除去它的抗肿瘤作用外,醋酸甲地孕酮,对于因癌导致恶病质的病人,还可改善他们的食欲。

### 糖皮质固醇

糖皮质固醇类的肾上腺固醇激素(如泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松)可用于治疗淋巴类恶性疾病,可能还有增强细胞毒制剂对此类肿瘤以及对乳腺癌甚至还对其他癌症的杀伤作用。对癌症的并发症(高钙血症、脑水肿),糖皮质固醇也有重要的治疗作用。糖皮质固醇可溶解淋巴细胞但又不抑制骨髓,因此被纳入治疗急慢性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤以及骨髓瘤的化疗方案。对于某些恶性淋巴疾病,糖皮质固醇似乎是诱发其凋亡。

### 促性腺激素释放激素激动剂

现有几种天然的促性腺激素释放激素(GnRH)[即促黄体素释放激素(LHRH)]的合成类似物可供临床使用。醋酸亮脯利特(leuprolide acetate; Lupron)和醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate; Zoladex)都有长效缓释剂型。这些类似物比天然的 GnRH 激动剂效力更强,而且它们对垂体还有一种不寻常的作用,即先是刺激随后便是长期的抑制,抑制垂体释放滤泡刺激激素和黄体化激素。在有骨转移的病人,促性腺激素一开始时的增加可引起症状的短暂加重。抑制促性腺激素的释放,则减少男人睾丸合成雄激素和女人卵巢产生雌激素。相应的,GnRH 激动剂为前列腺癌患者提供了一个可取代睾丸切除术的备选疗法,避免雌激素可能引起的男性女子型乳房、恶心、呕吐、水肿,以及血栓栓塞疾病。同时并用抗雄激素制剂氟他胺可加强 GnRH 激动剂的效力,而据报告,对于 D 期转移前列腺癌,这种组合要比单用 GnRH 激动剂更为有效。这种“药物睾丸切除术”和外科睾丸切除术一样,也带来勃起障碍,但停药后药物睾丸切除术的后果有可能恢复。药物睾丸切除术更贵,但对于不愿进行外科睾丸切除术的人,却可接受。对于患激素受体阳性乳腺癌的绝经期前妇女,GnRH 激动剂合并抗雌激素制剂有可能成为有效的治疗方案。在动物,GnRH 激动剂可引起流产,因此不应给予正怀孕或可能怀孕的妇女。

## 生物疗法

一种正在研制中的、新型的抗癌疗法,就是使用重组细胞因子、疫苗、生长因子和单克隆抗体来治疗癌症的生物疗法(biologic therapy)包括一组性质复杂的制剂,不是哺乳动物的正常介质,就是通过寄主内源性防御机制来达到抗肿瘤作用。这些生物制剂又被称为生物效应修饰剂(biologic response modifiers)。免疫机制中的细胞和体液两个部分都可利用来治疗癌症。细胞防御包括几种胞毒性淋巴细胞(天然杀伤性细胞)、淋巴因子活化性杀伤细胞(LAK)、肿瘤浸润性淋巴细胞、胞毒性 T 淋巴细胞,以及抗体依赖性细胞毒性细胞。网状内皮系统的非特异性细胞,包括活化的巨噬细胞,可能也起重要作用。有抗肿瘤作用的体液因子包括细胞因子如干扰素和白细胞介素,以及特异型抗体。大部分体液因子都和特定的免疫效应细胞,以和谐和协同的方式,发生相互作用。抗体则是高度特异性的,通常是直接和肿瘤靶子发生作用,他们是针对细胞表面的成分。有些体液制剂,包括肿瘤坏死因子 α 和 β 在临床前模型上证明有相当的局部抗肿瘤作用,但还需要进一步证明它们的临床效果。

根据特定细菌制剂或细菌的提取物制备的疫苗可非特异性地激活寄主免疫系统。利用卡介苗,这个方法已成功地应用于原位膀胱癌的腔内治疗。特异性的、针对肿瘤相关抗原的疫苗正在积极研究中。

## 干扰素

干扰素(IFNs)是一族抗病毒蛋白质,它们的细胞来源、多肽结构和临床应用各有不同。3个主要分子类别是IFN-α、IFN-β和IFN-γ。IFN-α和IFN-β是通过同一个细胞表面受体发挥作用的,而IFN-γ则通过另一个细胞表面受体。IFN-α是治疗恶性血液病和实体瘤的主要品种。IFN-β和IFN-γ是否对于特定肿瘤比IFN-α更优越从而可以得到批准,这还不清楚。

### 干扰素-α

重组IFN-α是一个具有抗病毒作用的多肽细胞因子,可用于单剂治疗某些恶性血液病和实体瘤。IFN的准确作用机制还不太了解,但已知它可激活一些细胞基因的转录。此外,IFN在敏感的靶肿瘤细胞中还抑制一些蛋白质的合成,包括鸟氨酸脱羧酶,这是多胺代谢中的一个限速酶。虽然IFN-α还有抗病毒和免疫调节功能,能以改变许多参与体液和细胞免疫机制的细胞的生物功能,但目前不了解,除了直接通过受体介导的抗肿瘤作用外,IFN-α的这些功能还有没有额外的抗肿瘤作用。IFN-α的抗肿瘤作用似乎还是周期制约的,并且是细胞抑制性的。IFN引起的缓解大都只是部分的。

IFN-α可通过静脉、肌内、皮下和腔内等途径给药。较好的途径是皮下,这样药效持续时间最长。剂量安排不定,某些肿瘤类型要求较高的剂量。毛细胞白血病是对IFN-α最敏感的肿瘤。通常的剂量是一周3次,每次皮下给药300万单位。在这样低的剂量,IFN通常只带来轻度的副作用,如给头几剂时出现发热和寒战。但对于Kaposi肉瘤却需要更积极的也更具毒性的治疗,这时就会造成食欲减退、体重下降、注意力不集中和深度衰弱。高剂量的IFN还偶可引起心律不齐、恶心、呕吐、白细胞减少、肌痛、蛋白尿和肝功能障碍。年老患者似乎表现更多的副作用。

IFN-α还用于治疗慢性髓细胞性白血病、多发性骨髓瘤、一部分低度非Hodgkin淋巴瘤,以及某些转移黑色素瘤和肾细胞癌。在黑色素瘤,以辅助方式使用的高剂量的IFN-α,已证明可减少复发率。在骨髓瘤,IFN-α似乎能延长化疗造成的缓解期。接受重组IFN-α的毛细胞白血病、CML或肾细胞癌患者,在IFN-α引发的缓解之后再复发时,体内已针对重组产品产生了中和抗体。IFN-α还与5-FU及顺式维甲酸联合使用以治疗肾脏和宫颈癌。一般说来IFN治疗并不具备开始时人们期望的那种广谱抗癌效果。

### 白介素-2

白介素-2(interleukin,IL-2;Proleukin)是一个免疫调节性细胞因子,它作用于T细胞前体使之转化为LAK细胞。重组IL-2已被批准用于治疗肾细胞癌。直接静脉内滴注可在病人体内诱导出LAK细胞。此外,使用白细胞提取术还可提出循环的淋巴细胞,在组织培养皿中使它们接触IL-2从而激活淋巴前体细胞将其转化为LAK细胞,然后再重注入体内。现普遍认为,IL-2或IL-2/LAK可在10%~20%的肾癌或黑色素瘤患者中诱发肿瘤的退化。

虽然滴注LAK细胞引起副作用不多,但IL-2却可引起相当的毒性。接受高剂量IL-2的病人应置于重症监护之下,严密调节其血压、体液和电解质。高剂量方案只适用于年轻病人,没有其他严重疾病,心、肺、肝、肾功能也没有障碍。高剂量IL-2/LAK的常见副作用也许是因为淋巴组织浸润了主要器官以及诱发了一种毛细血管渗漏综合征。高剂量IL-2治疗开始不久就出现心率过速,动脉血压剧烈下降。继续用药,则出现代偿性液体潴留,体重增加、少尿和氮质血症。常常需要使用加压素。甚至于当使用在普通医院或院外可用的较低剂量[如静脉滴注300万IU/($m^2 \cdot d$)],连续两周时,低血压和液体潴留也不少见。

肺部转移对于IL-2或IL-2/LAK疗法似乎比其他肿瘤更敏感。利用IL-2/LAK的过继性免疫疗法(adoptive immunotherapy),可使少数已切除原发瘤的病人获得完全缓解,所有转移征象长期消失。

## 左旋咪唑

左旋咪唑(levamisole;Ergamisol)是一个具有免疫加强作用的抗蠕虫药物。据报道,它可加强霍奇金病患者的各种细胞免疫试验,但并未证明它有治疗功效。又有人报道,左旋咪唑与5-FU合并可加强对结肠癌(Dukes分期C)的辅助化疗,不过这现已大部分被5-FU和亚叶酸的疗法所替代。对于已转移的结肠癌,5-FU同左旋咪唑合用似乎并不比单用5-FU更有效。

## 抗肿瘤抗体疗法

### 利托单抗

利托单抗(rituximab;Rituxan)是遗传工程生产的嵌合性鼠/人单克隆抗体,作用于正常和恶性B淋巴细胞表面的CD20抗原,也是第一种获准用于人类治疗的抗体。以静脉输注方式应用本品375 mg/m$^2$,每周4剂,治疗复发性或顽固性低度淋巴瘤病人中,约50%获得持续10~12月的部分或完全缓解。现在研究的是探索本品与化疗/放疗联合治疗收效如何。多数病人初次输注时都能见到与静脉输注有关的副作用如发热、发冷、寒战等,但以后输注副作用较少。

### 曲妥珠单抗

曲妥珠单抗(trastuzumab;Herceptin)也是遗传工程生产的单克隆抗体,作用于细胞超量表达的跨膜核蛋白:HER-2蛋白。约30%乳腺癌病人超量表达此蛋白。单用抗体,这类病人有效率不高(约15%),但如与紫杉醇或多柔比星合用,有效率大为提高,这才促使FDA批准本品用于临床。但本品与紫杉醇或多柔比星合用,也有意想不到的副作用,即心脏毒性增加。

### 吉妥珠单抗

吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin;Mylotarg)是作用于AML细胞膜中CD33抗原的抗体,已知与一种强烈的抗肿瘤抗生素刺孢霉素(calicheamycin)有关。本品已获准用于60岁以上、不准备采用其他胞毒性化疗的AML初次复发病例。用药时可能伴有发冷、发热、恶心、呕吐等。经本品治疗,约30%病例可望完全缓解,中位数存活时间约6月。

### 阿妥珠单抗

阿妥珠单抗(alemtuzumab;Campath)作用靶CD52,是T、B淋巴细胞抗原,近来已获准用于CLL,可能引起全血细胞高度减少和机遇性感染。

## 骨髓生长因子(第159章)

骨髓生长因子(bone marrow growth factors)都是糖蛋白,它们对骨髓前体细胞的功能是有重叠并且有层次的,它们不仅刺激细胞增生,而且还激活细胞的分化和移动。这些重组蛋白质有几种,包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和红细胞生成素(EPO),都已广泛用于治疗癌症。IL-3、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和血小板生成素(thrombopoietin)还处于研制的较早阶段,故而它们在支持疗法中的地位还不肯定。皮下使用G-CSF或GM-CSF的临床试验已证明,它们可缩短粒细胞减少状态的时间,可减少并发感染的次数;住院病人接受通常所需治疗外,加用本品可能缩短住院化疗的时间。在骨髓移植时,因高剂量化疗或全身照射而产生的骨髓抑制性和非骨髓抑制性副作用,都可使用G-CSF或GM-CSF而使之减轻。还有一些初步的证据表明,IL-3(多功能CSF)除了可刺激粒细胞增生外还可刺激血小板和红细胞的增生。刺激白细胞产生的生长因子的主要毒性包括发热、肌痛和偶见的皮疹。曾有报道,高剂量的GM-CSF或G-CSF可出现心包炎。

重组EPO已普遍用于临床,治疗肾衰竭时的贫血。在某些多发骨髓瘤,可能还有其他血液病中,EPO可恢复正常的红细胞计数。EPO还有望减轻因化疗造成的贫血。

## 分化疗法

全反式维甲酸(all-*trans* retinoic acid;ATRA)是常规临床治疗中第一个有效的分化制剂。在急性前髓细胞性白血病中,有一个很高比例的病人都可得到完全缓解。维甲醛衍生物能否用做化学治疗和化学预防制剂,正在研究中。

三氧化二砷(砒霜)(arsenic trioxide;Trisenox)是中国首先推出的对APL病人有效的分化治疗药,并在美国和欧洲得到证实。以全反式维甲酸(ATRA)治疗后复发的病人,改以本品治疗,极为有效,70%以上病例可获完全缓解。在以分化剂和蒽环类药物为主的联合化疗下,现在APL能获治愈的百分数已很高。

## 抗血管生成疗法

肿瘤生长时诱发的新血管系统是研制抗癌药的一个很诱人的靶子。由前体蛋白质衍生的天然物质(如恩多他汀〈endostatin〉,这是胶原末端的一个重20 kd的片段;和安基他汀〈angiostatin〉,这是纤维蛋白溶酶原内部的一个重38 kd的片段),在动物模型中都显示令人鼓舞的抗肿瘤作用。有几种已进入Ⅱ期和Ⅲ期临床试验。有些通用化疗药如长春花生碱类(vinca alkaloids)和紫杉烷类(Taxanes),对人类血管内皮细胞都是强烈抑制剂,现正就其作为抗血管生成的极低剂量,与通常所用化疗剂量进行比较评估中。

## 沙利度胺

沙利度胺(thalidomide)单用或与地塞米松合用,对原已治疗无效的多发性骨髓瘤有效。本品对骨髓瘤细胞有直接胞毒作用,并因与骨髓基质细胞结合而抑制IL-6和血管内皮生长因子上调。沙康度胺已获准用于麻风的一种罕见表现:麻风性结节性红斑(erythema nodosum leprosum)即Hensen病的治疗。

## 定向治疗

慢性粒细胞性白血病和多数胃肠道基质肿瘤超量表达的酪氨酸激酶强烈抑制剂(甲磺酸伊马替尼)在治疗上取得的重大成功,促使人们继续追索其他可为药物导向的其他肿瘤特异性改变。对各种癌症整个基因组的认识,使得我们有理由对发现其他肿瘤特异性靶点持乐观态度,从而开发出选择性更高、毒性更小的治疗方法。

## 推荐阅读

DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2000.
专著:《肿瘤学原理与实践》第6版。

Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, et al. Chemotherapy use among Medicare beneficiaries at the end of life. Ann Intern Med, 2003, 138:639 - 643.
作者等对老年医疗保险受益者中癌症患者临床化疗的研究证明:化疗对癌症的效应似不影响病人垂死时是否接受化疗。

Gabizon A. Emerging role of liposomal drug carrier systems in cancer chemotherapy. J Liposome Res, 2003, 13:17 - 20.
微脂粒药物运载系统在癌症化疗中的应用。

Holland JF, Frei E Ⅲ, Bast RC Jr, et al. Cancer Medicine. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 2000.
专著:《内科肿瘤学》。包括一切重大类型肿瘤的临床、诊断和治疗途径;肿瘤治疗的主要方式和药物联合应用亦有深入讨论。

(宁敏磊,全如瑊 译;曾汉英,范懿 校)

# 第 192 章

# 慢性白血病

Michael J. Keating
Hagop Kantarjian

## 慢性粒细胞性白血病

### 定义

慢性粒细胞性白血病（“慢粒”）（CML）①是以粒细胞系（特别是中性粒细胞）过度增生为特征的疾病，有时亦包括单核细胞系，临床可见明显脾肿大和白细胞（WBC）计数极度增高。嗜碱性粒细胞和血小板亦常增多。95% 以上病人骨髓细胞都有典型细胞遗传学改变即费城（$Ph^1$）染色体。粒细胞一般外观较为正常，但也有很多病人有增生异常性改变，如 Pelger-Huët 异常。中性粒细胞功能如吞噬及杀菌作用等仍基本保持。在有效治疗问世前，诊断后平均约可存活 2 年。

### 流行病学

美国所见各种白血病中，CML 约占 1/5。每年每 10 万人中约可发现 1～2 例，男子稍多。过去几十年中，这个发生率未发生明显改变。CML 发生率随着年龄的增长而增加；诊断时的年龄中位数为 45～50 岁。少年儿童中 $Ph^1$ 阳性 CML 不常见。60 岁以上病人预后较差。CML 尚未发现有家族性。

通常 CML 未见有何病原因素。日本 1945 年原子弹爆炸幸存人员中，CML 发生率增高，于接触后 5～12年时发生最多，似与放射剂量相关。此后相对风险即渐下降，但仍高于日本的预期率。强直性脊柱炎和宫颈癌放射治疗，亦使 CML 发生率增加。但核工业工作人员尚未发现 CML 风险增加。1940 年前放射工作者因防护不足，发生粒细胞性白血病的可能性较大，但近顷研究已无此相关性。接触苯可使急性粒细胞性白血病（AML）的风险增加，但对 CML 则无何影响。CML 病人中，人类白细胞抗原（HLA）Cw3 和 Cw4 频率增高。其他癌症放疗及烷化剂治疗后，继发 CML 的并不多见。

### 分子发病机制

CML 的突出特征是：90% 以上典型 CML 病人，骨髓细胞都有费城（$Ph^1$）染色体，它是 9 号和 22 号染色体长臂物质平衡易位（balanced translocation）发生的。由于 22 号染色体丧失的染色体物质比由 9 号染色体获得的多，故 $ph^1$ 染色体为一变短的 22 号染色体，约含正常 DNA 组分的 60%。9 号染色体长臂 q34 带的断裂，使细胞癌基因 *C-ABL* 得以易位到 22 号染色体上的断点簇区（*bcr*），*bcr* 处断点虽因人而异，但在任何个体中的所有细胞都是相同的。*C-ABL* 与 *V-ABL* 是同源的，后者是可使小鼠发生白血病的 Abelson 病毒基因。这两个遗传顺序对合，产生的新杂交基因（*BCR/ABL*），为一种分子量210 000 kd（P210）的新蛋白编码。P210 蛋白即酪氨酸激酶，似能促使 CML 细胞增生失控。

现在还不清楚这种分子重排（molecular rear-

---

①英美文献中表示“慢性粒细胞性白血病”（慢性髓细胞性白血病）的术语甚多，如 chronic myelogenous leukemia，chronic myeloid leukemia，chronic myelocytic leukemia，chronic granulocytic leukemia 等。中译现一般均作“慢性粒细胞（或髓细胞）性白血病”。

——译者

rangement)是如何发生的。利用可使被检出*BCR/ABL*扩增的分子技术,发现健康志愿者骨髓细胞中20%～30%有此物,婴儿为5%,但脐血中没有。由于每100 000人中发生临床CML的只有1～2人(即每25 000～30 000名骨髓有*BCR/ABL*表达的人中有1～2人),因此可能还有免疫调节机制或其他分子改变与CML的发生有关。*BCR/ABL*只见于造血细胞(hematopoietic cells),CML病人的单卵双生或亲属的CML发生率并不增加。

红系、粒系、单核和巨核细胞系等,都有$Ph^1$染色体,B淋巴细胞中较少,T淋巴细胞罕有,骨髓成纤维细胞中则无此物。这种广泛的细胞分布,使得CML的改变很接近多能干细胞(pluripotent stem cell)。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)同工酶研究,也支持多系单克隆增生的发现,因为有些CML病人的上述细胞中是单一的同工酶。把为P210(*BCR/ABL*)编码的反录病毒插入小鼠细胞,可使有些小鼠发生酷似CML的病变,从而提出*BCR/ABL*杂交基因即足以引起CML的设想,也是令人信服的。猿类肉瘤病毒的同源物*C-sis*,CML时亦由22号染色体易位到9号染色体,但与断点相距甚远,故不在CML良性期表达。*C-sis*编码的蛋白与血小板生长因子(PDGF)为同一物。

很多典型CML虽无细胞遗传学改变,或非典型t(9;22)(q34;q11)改变,但能发现*BCR/ABL*融合基因和P210蛋白。这些病人的生存率与治疗效应,与$Ph^1$阳性病人相似。但$Ph^1$和*BCR/ABL*阴性的非典型CML病人,自然病史与$Ph^1$阳性或$Ph^1$阴性而*BCR/ABL*阳性病人不同,而是更接近骨髓细胞发育不良综合征(MDS;第182章)病人。因此CML病人有以下三类:(1)$Ph^1$及*BCR/ABL*阳性;(2)$Ph^1$阴性而*BCR/ABL*阳性;(3)$Ph^1$及*BCR/ABL*皆为阴性。

虽然细胞遗传学检查时,中期一般100%都有$Ph^1$染色体存在,但正常干细胞肯定还会留下一些。长期骨髓培养和干扰素(IFN)、伊马替尼(imatinib)及大剂量化疗后和自体骨髓移植,皆有正常双倍体细胞出现。

## 临床表现

由于常规体检时和为其他疾病所作检查时经常应用血液学检查,因此无症状CML的发现不断增加。这些病人诊断时白细胞数可能相对为低。白细胞计数与以脾脏大小反映的肿瘤质量相关。白细胞计数较高、脾脏较大的病人,症状也较多。CML症状一般皆无特异性,是由贫血、脾大和基础代谢率(BMR)增高引起的,但多数病人皆无症状,或仅轻微症状。CML的主要症状是疲困、消瘦、违和、易饱和左上腹部饱满感等。偶见出血及血栓形成,前者与血小板计数减低及功能失常有关,后者则与血小板增多和白细胞明显增多有关。诊断时血清尿酸常已增高,治疗后可能发生急性痛风性关节炎。血中组胺水平增高(与嗜碱性粒细胞总量增多有关),可致上消化道溃疡及出血。中性粒细胞功能一般正常或稍有不足,中性粒细胞数则大为增多,故诊断时鲜有感染。CML早期,头痛、骨痛、关节痛、脾梗死所致疼痛等都不常见,但随着病情的发展而渐增多。阴茎异常勃起(priapism),一般皆为白细胞或血小板明显增多的病人。白细胞抑制症状(leukostatic symptoms)如呼吸困难、嗜睡、共济失调、神志混浊等,皆为肺或脑血管中的白细胞淤积所致,但在CML良性(慢性)期,尽管白细胞数可达400 000/μL以上,也不常见。这些症状似以本病较晚期为多(即以不成熟细胞为主的原始细胞急剧增加或危象期)。但在有效治疗下,随着白细胞计数和脾大的减低,所有症状皆可消失。

脾大是CML最常见的体征,60%以上病例有之。脾大可达骨盆上口,并越过腹部中线。肝大较少,肿大程度一般亦较轻(右肋缘下1～3 cm)。淋巴结病及皮肤与其他组织浸润皆极罕见。如有,提示$Ph^1$阴性CML或急进期即原始细胞危象期。

## 自然病史

90%以上CML病人是在良性(慢性)期出现的,病情以可预测方式发展,治疗后症状、异常体征和血象异常皆可恢复正常。但这种令人满意的疗效只是暂时的,所有病人的病情表现最终都将发生改变。最常见的是"原始细胞危象"(blast crisis),临床表现与急性白血病相似(表192-1)。少数病人最初即以此危象出现。改变可能是突如其来的,但更多则是先有一段时间白细胞计数越来越难保持在20 000/μL以下;还可有其他先驱征象,如脾肿大加剧、肝肿大以及

淋巴结、皮肤、骨和其他组织浸润；末梢血中出现原始细胞或嗜碱粒细胞；出现贫血及血小板减少、发热、周身不适和体重减轻等症状。以上即 CML **急进期**(accelerated phase)改变，须对骨髓再作复查，可能发现粒系及其他细胞系出现发育异常性改变，原始细胞数增加(5% ~29%)，嗜碱性粒细胞亦增多。骨髓穿刺可能不易，特别是已因 CML 发生骨髓纤维化时。CML 急进期和原始细胞期除 $Ph^1$ 染色体外，还可见到其他染色体改变。骨髓或末梢血中，原始细胞数 >30%，即可诊断原始细胞危象。

如疑为急进期或原始细胞期(骨髓中原始细胞数 >10%)，应再观察 2 ~4 周，因为治疗后血液和骨髓中原始细胞数可以暂时增高，特别是以羟基脲(hydroxyurea)或干扰素(IFN)进行治疗的病人。确定原始细胞危象或急进期必须谨慎行事，因有重要预后意义(提示预后不良)。确诊 CML 后最初 2 年内，发生急进期改变或原始细胞危象的风险相对为小，但过此期后就会增加并保持稳定(每年 15% ~20%)，除非已做治疗(如干扰素或骨髓移植)。

## 实验室检查

所有未经治疗的 CML，白细胞计数皆高，自 10 000/μL至1000000/μL以上。以中性粒细胞为主，核左移至原始细胞。嗜酸性和嗜碱性粒细胞亦常增高。有些病例单核细胞亦轻度增高而与慢性粒－单核细胞性白血病(chronic myelomonocytic leukemia; CMML)重合。骨髓细胞量增多，粒系增生显著，有时可见网硬蛋白(reticulin)增多或胶原纤维化。粒：红之比为 15:1 至 20:1。约 15% 病例诊断时末梢血或骨髓中原始细胞数在 5% 以上。CML 时 T 细胞(包括辅助性和抑制性 T 细胞)增多，B 细胞则否。约 1/3 病人血红蛋白量 <11 g/dL。红细胞一般为正常色素和正常细胞性，但诊断时约 1/4 病例血中有带核红细胞。CML 时自身免疫性溶血性贫血和血小板减少(<100 000/μL)皆罕见，但血小板增多者(>450 000/μL)则几见于半数病例。

CML 的生化改变如白细胞碱性磷酸酶(alkaline phosphatase; LAP)明显减低约见于 90% 以上病例，5% ~10% 病例为零。有些特发性髓外化生(agnogenic myeloid metaplasia)病人的 LAP 积分亦低，有时与 CML 鉴别不易。转钴胺(transcobalamin) Ⅰ 和 Ⅲ 是中性粒细胞产生的钴胺结合糖蛋白，中性粒细胞增多时，血清此物水平亦相应增高，而使血清钴胺极度增高(如维生素 $B_{12}$水平超逾正常 10 倍)。血清乳酸脱氢酶、尿酸和溶菌酶(lysozyme)水平皆常增高。动态研究证明中性粒细胞生成率的增高，是由于粒系总量的大肆扩增。CML 病人血中集落形成细胞(colony-forming cells)数增加，但骨髓中含量仍在正常范围。CML 病人白细胞生成的反馈控制常有缺陷，有些病人的白细胞计数出现周期性波动。原粒细胞(myeloblasts)的标记指数 CML 病人比正常骨髓为低，传代时间(generation time)延长，从而证实 CML 为一积累性而非增生性病变的观点。CML 病人的中性粒细胞在血管内循环时，存活时间比正常粒细胞长。

**表 192-1**

**慢性粒细胞性白血病急进期和原始细胞期的特征与鉴别**

**慢性粒细胞性白血病急进期**
- 骨髓或末梢血中原始细胞≥10%
- 骨髓或末梢血中嗜碱性和嗜酸性粒细胞≥20%
- Pelger-Huët 样中性粒细胞、有核红细胞或巨核细胞核碎片多见
- 骨髓网硬蛋白增多或胶原纤维增生
- 白细胞增多(>50 000/mL)，贫血(血细胞比容 <25%)，或血小板减少(<10 000/mL)，抗白血病治疗无回应
- 进行性脾肿大，治疗无回应
- 原因不明性发热或骨痛
- 药物治疗须增加剂量
- 已证实髓外白血病
- 除 $Ph^1$ 染色体外，又有新的染色体改变和克隆性演化

**慢性粒细胞性白血病原始细胞期**
- 骨髓或末梢血中原始细胞数≥30%
- 髓外造血，并有幼稚原始细胞

## 诊断

典型 CML 诊断不难。如有原因不明性粒系白细胞增多(彩页 11 图 192-1)及脾肿大，即应做末梢血中性粒细胞碱性磷酸酶(LAP)试验(一般为零或甚低)；并由骨髓检查进行细胞遗传学分析。如骨髓粒系增生，细胞充斥，则可进一步提示诊断。但常规诊断试验仍为细胞遗传学检查，在这种情况下如发现 $Ph^1$ 染色体，诊断即可成立。疑为 CML 而未发现 $Ph^1$

染色体的病人,应寻求 *BCR/ABL* 杂交基因证据,因为 Ph[1] 阴性 CML 病人中,25% ~30%有 *BCR/ABL* 重排。Ph[1] 染色体一般中期都是100%存在,通常是唯一异常。10% ~15%病人初诊时还有其他染色体改变,如 Y 染色体丧失,三体性8(trisomy 8),22q 另有其他遗传物质缺失,或为非典型易位。很多有非典型复合染色体改变的病人,染色体9或22未必有形态学改变,但由分子技术仍可检出 *BCR/ABL* 杂交基因。

CML 须与类白血病反应(leukemoid reaction)鉴别,但后者的白细胞计数一般 <50 000/μL,有中毒性颗粒空泡,粒细胞有 Döhle 小体,嗜碱性粒细胞不增多,LAP 水平正常或增高,临床或体检能提示类白血病反应的来源。皮质类固醇偶亦可使中性粒细胞极度增多及核左移,但反应为自限性,且为时短暂,很少造成诊断困难。

CML 与其他骨髓增生异常综合征的鉴别可能更为困难(第176章,第183章,第187章)。特发性髓外化生病人,有时尚有骨髓纤维化,脾亦肿大,中性粒细胞和血小板亦常增多。真性红细胞增多(polycythemia rubra vera)如伴有铁缺失,血红蛋白及血细胞比容(hematocrit)皆可正常,而以中性粒细胞及血小板增多出现。这类病人 LAP 评分一般正常或增高,白细胞数 <25 000/μL,无 Ph[1] 染色体。

最大的诊断难题是面对脾肿大、白细胞增多而无 Ph[1] 染色体的病人。患者常有 Ph[1] 阴性 CML 病人的一般血液和骨髓改变,尽管细胞遗传学检查正常或不典型,仍可检出 *BCR/ABL* 杂交基因。Ph[1] 阴性、*BCR/ABL* 阴性的病人,可考虑 Ph[1] 阴性 CML 或 CMML。CMML 病人细胞遗传学检查正常,或尚有8号染色体或 Ph[1] 染色体以外的改变。CMML 病人50% ~60%有 *ras* 突变。少数病人粒系增生,几皆限于中性、嗜酸性或嗜碱性粒细胞系。这些病人被列为慢性中性、嗜酸性或嗜碱性粒细胞增多性白血病,而无 Ph[1] 染色体及 *BCR/ABL* 基因。孤立性巨核细胞增生能引起一种名为特发性血小板增多(essential thrombocythemia)及脾肿大的综合征。这些病变考虑当属骨髓增生症的一般范畴,预后比 CML 为佳。有些以特发性血小板增多(但白细胞无明显增多)临床征象出现的病人,实际上就是 CML,并有 Ph[1] 染色体及 *BCR/ABL* 重排(第183章)。

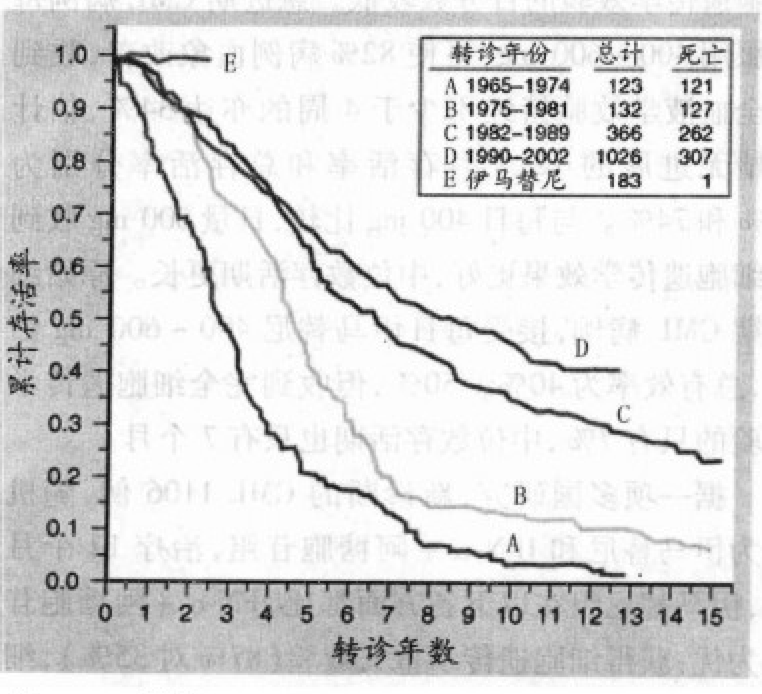



**图192-2** 慢性粒细胞性白血病慢性期从治疗年起计的存活率。(Anderson 资料,1965—2002年病例统计。)

## 慢性粒细胞性白血病的演化

CML 慢性期罕有死亡,但随着时间的推移,疾病的临床表现也会发生改变。约1/3病人突发急性转化(CML 原始细胞危象),另2/3病例在常规药物如白消安(busulfan)和羟基脲治疗下,白细胞计数和脾脏大小的控制渐差。这样的失控(急进期)常伴有末梢血和骨髓原始细胞、早幼粒细胞(promyelocyte)及嗜碱性粒细胞的增多,并常伴有贫血和血小板增多。有些病人发生骨髓衰竭,贫血和血小板增多之外,骨髓发育不良性改变和骨髓纤维化逐渐加重。CML 危象出现后,中位数生存时间只有5个月。进入急进期后,如血液或骨髓中原粒加早幼粒细胞数 >30%,或嗜碱性粒细胞 >20%,或血小板减少至100 000/μL以下,生存时间为1~2年。原始细胞危象或急进期病人,大多还有其他染色体改变(克隆性演化),如 Ph[1] 染色体重复,8号染色体三体性,或17号染色体等臂。克隆性演化常在 CML 危象期(急进期)之前出现。危象时的原始细胞一般皆为原粒细胞(myeloblasts),红系、单核系及巨细胞性原始转化发生较少。约1/4病例的原始细胞为淋巴系,可由细胞化学染色(终末脱氧核苷酰基转移酶,terminal deoxynucleotidyl transferase)、免疫表型测定和免疫球蛋白重链重排检查而显示。还有10%病例的原始细胞完全未分化。有些急性白血病并有 Ph[1] 染色体改变的病例,可能在作出 CML 诊断前即已发生危象。这些患者有 P210

蛋白及8.5-kb融合信使RNA。急性淋巴细胞性白血病(ALL)病人有一Ph[1]染色体,一般都有一P190蛋白或7.0-kb融合信使RNA,可能只限于淋巴细胞。CML病人可在脾、淋巴结、皮肤、脑膜、骨和其他部位,发生髓外原始细胞危象。这种初期发生的髓外转化,一般很快即有骨髓受累征象出现。

在一些病人中,CMML和Ph[1]阴性及*BCR/ABL*阴性CML临床表现似有重合,但随着病情的进展和治疗效验的出现,将更像骨髓增生异常综合征(MDS)而不是Ph[1]阳性CML(第182章)。患者男性为多,脾常肿大(60%~70%),白细胞计数虽增高,但一般皆在25 000~100 000/μL范围。贫血和血小板减少比Ph[1]阳性CML更为常见,嗜酸性及嗜碱性粒细胞增多则较少。中位数生存时间为18~24个月,死于感染、出血和向急性白血病转化。

## 治疗

CML的治疗决策,要根据病人年龄和病期来决定。多数病例开始都要以羟基脲作细胞削减治疗,使白细胞数迅速受控。白消安虽是最先用于CML的有效控制药物,但是由于本品对病人存活时间的明显不利影响,因此已不宜选用,除非是作为同种(异基因)干细胞移植准备疗法中的药物。羟基脲是极佳细胞削减药物,可使50%~80%病人血象迅速改变,也是更确切治疗的一项有效辅助。但羟基脲很少能收到细胞遗传学效果,对CML的天然病程也无明显影响。其他姑息疗法药物还有6-巯嘌呤(6-mercaptopurine),6-硫鸟嘌呤(6-thioguanine),阿糖胞苷(cytosine arabinoside),美法仑(melphalan),阿那格雷(anagrelide)等。CML的确切治疗有移植和非移植两类。

### 非移植疗法

IFN-α单药治疗,疗效与剂量相关(剂量效应,dose-response effect),但剂量较大时,副作用也会增加。40%~80%病例收到完全血象效应,细胞遗传学效应约见于15%~58%病例,5%~25%病例收到完全细胞遗传学效应(Ph[1]不能检出)。中位数存活期60~90个月,但得到完全细胞遗传效应的,70%~80%可望活到10年。IFN-α的有效率和存活期,一般都比羟基脲和白消安明显为优,受惠者多为低危组病例。随机试验揭示:IFN-α加阿胞糖苷联合疗法,略胜于IFN-α。

**甲磺酸伊马替尼**(imatinib mesylate)的推出,使CML的治疗和预后都发生了突破性改变。对慢性期CML病人的早期研究,显示获得细胞遗传学完全回应率之高,前所未有,但对病人的长期预后有何影响,现仍未详。如果早期效果在长期随访中仍能保持,伊马替尼即可确定为CML的最有效治疗药物。

伊马替尼是2-苯丙胺嘧啶(2-phenylaminpyrimidine)衍生物,因占据Bcr-Abl激酶袋(kinase pocket)而能特异性抑制ATP与Abl激酶结合位点,阻止底物蛋白上酪氨酸残基磷酸化。阻断ATP结合,即可使Abl激酶失活,因为它已不能把磷酸转移到它的底物。由于抑制磷酸化,伊马替尼即能防止信号转导途径活化,而后者是诱导白血病性转化过程引起CML的。甲磺酸伊马替尼抑制的几种酪氨酸激素是$p210^{BCR-ABL}$,$p190^{BCR-ABL}$,v-ABL,c-ABL,c-Kit,PDGF-R等。

对IFN-α治疗失败的慢性期CML病例、急进期CML病例以及原始细胞期CML病例的多单位协作研究,都证明了伊马替尼的临床效益。如IFN-α治疗失败后的慢性期CML病例,每日口服本品400 mg,60%病例获得重大细胞遗传学效验,完全效验的41%,估计18月存活率为95%。脾肿大,血小板减少,贫血,慢性期病程较长,活动性病变,克隆性演化,以及治疗开始时Ph[1]阳性率100%的病例,收到重大细胞遗传学效验的百分数较低。急进期CML病例每日服用400~600 mg,可使82%病例血象改善,收到完全血液学效验持续不少于4周的亦达34%,估计病情无进展的12个月存活率和总存活率分别为59%和74%。与每日400 mg比较,日量600 mg收到的细胞遗传学效果更好,中位数存活期更长。原始细胞期CML病例,接受每日伊马替尼400~600 mg治疗,总有效率为40%~50%,但收到完全细胞遗传学效验的只有7%,中位数存活期也只有7个月。

据一项多国研究,新诊断的CML 1106例,随机分为伊马替尼和IFN-α+阿糖胞苷组,治疗12个月后,伊马替尼组在以下各方面都比IFN-α+阿糖胞苷组为优:获得细胞遗传学重大效验(87%对35%),细胞遗传学完全效验(76%对14%),病情有进展(8%对26%),转化率(3%对9%)等。●根据以上结果,现

在伊马替尼已被认为是不宜做同种干细胞移植的CML病例的规范疗法。

### 同种干细胞移植

同种干细胞移植(allogeneic stem cell transplantation)对适选CML病人是一种可能获得根治的疗法,慢性期病例最为有效,5年存活率40%~80%,10年存活率30%~60%。与移植有关的死亡率5%~50%,决定于病人年龄,是否亲缘供体,适配程度,病人和供体巨细胞病毒(cytomegalovirus)阳性率,移植准备和移植后处理,移植单位经验等。最近报道的3~5年存活率为50%~60%,复发率<20%。移植后5~7年复发风险最高。影响长期转归的两项最重要因素是病人年龄和病期。亲缘同种干细胞移植的无病存活率,慢性期CML为40%~80%,急进期CML为15%~40%,原始细胞期CML为5%~20%。慢性CML病人年龄30~40岁以下的,无病存活率60%~80%,复发率20%。而年龄>50岁的病例,5年存活率为30%~40%。准备疗法中有中毒反应的达100%(第166章)。急性移植物抗宿主病(graft-versus-host disease;GVHD)约见于10%~60%病例,以此致死者10%~15%。慢性GVHD约见于70%病例,相关死亡率为10%。同种干细胞移植的主要限制是难以得到亲缘供体。约50%病例可能获得HLA适合的非亲缘供体,从寻找供体到实施移植的中位数时间是3~6个月。

非清髓性准备疗法(小型移植)是为把同种干细胞移植适应证扩大到年龄较大病人,减少移植并发症和死亡率而推出的(第166章)。据对不宜做规范移植治疗病例的早期研究,证明移植物成活度(engraftment)是可以接受的,死亡率较低,但残留度持续更久,发生GVHD的程度可能也是相似的。发病率和死亡率虽较低,但这样的优点可能也因病变持续或复发较多而黯然失色,后者以供体淋巴细胞输入、IFN-α或甲磺酸伊马替尼治疗,仍可收效。

### 急进期和原始细胞期CML的治疗

联合化疗有效率非淋巴性原始细胞期CML为20%,淋巴性原始细胞期CML为60%。中位数存活期分别为3~6个月和9~12个月。

**表192-2**

**甲磺酸伊马替尼治疗慢性粒细胞性白血病的早期结果和与α-干扰素治疗经验的比较**

| 分期 | 细胞遗传学效应 完全 | 细胞遗传学效应 重大 | 估计存活率 |
|---|---|---|---|
| 原始细胞性 | 7% | 11%~16% | 1年时22%~32% |
| 急进期 | 17%~24% | 24%~35% | 1.5年时73% |
| 慢性,IFN-α治疗失败后 | 41%~45% | 60%~62% | 1.5年时95% |
| 慢性,新诊断病例 | 76% | 87% | 1.5年时97% |

同种干细胞移植是急进期和原始细胞期CML当前唯一根治疗法,治愈率分别为5%~20%和15%~40%。仅以细胞遗传学克隆演化为急进期表现的病例,同种干细胞移植后长期无事件存活率为60%。除同种干细胞移植外,伊马替尼是唯一可用于急进期和原始细胞期CML的治疗药物。伊马替尼单药治疗,对急进期CML收效良好,但对原始细胞期CML则非如此(表192-2)。急进期和原始细胞期病人,都应鼓励他们参加实验性疗法,以改善预后。

### 特殊治疗考虑

白细胞增多和白细胞郁积症候的病人,初期可能受惠于白细胞提取(单采)疗法(leukapheresis)。血小板高度增多,未能为抗CML治疗控制时,阿那格雷、塞替派(thio-TEPA)、IFN-α和白细胞提取可能有效。妊娠期间CML,初孕3月可以提取法控制,以后继以羟基脲,直至分娩。妊娠期间IFN-α仍可安全应用,也有珍稀个案报道。但妊娠期间应用伊马替尼,则经验尚少。脾高度肿大并疼痛以及脾功能亢进或血小板减少病人,脾切除术亦不失为一有用的姑息性处置。对转化中CML,脾切除可能也有姑息性治疗作用。

## 预后

20世纪70年代CML的中位数存活期约3年(图192-2),由于治疗和支持疗法的改善,羟基脲治疗中位数存活期已增至4~5年,IFN-α为6~7年。在现代治疗下,可将预后分为好(30%~50%)、中

(30% ~40%)和差(10% ~20%)3类,中位数存活期分别为9年,7年,4~6年。伊马替尼疗法推出前,最初2年的死亡风险是5% ~10%,以后是15%。同种干细胞移植治疗下,慢性期CML约40% ~80%病例可望治愈,急进期CML15% ~40%,原始细胞期CML5% ~20%。

伊马替尼已使CML治疗面貌一新,对预后也已产生良好的深刻影响,但仍须由更长时期的随访所证实(见表192-2)。IFN-α治疗失败后改以伊马替尼治疗的慢性期CML,估计2.5年死亡率<10%,而历史上年死亡率是15% ~20%。IFN-α治疗时,细胞遗传学完全效验是提示长期存活率良好(10年时80%)的代用标志。如果细胞遗传学完全效验对伊马替尼的预后意义也与IFN-α相似,则以伊马替尼治疗的CML病例,中位数存活期可能在10年以上,很多病人保持无病状态可达10年以上。

## 多毛细胞性白血病

### 临床表现

多毛细胞性白血病(hairy cell leukemia;HCL)罕见(只占所有白血病的1% ~2%)。诊断时年龄中位数为50岁,男性更多(4:1)。患者可因贫血、发热、体重减低而感疲困,或因脾肿大而感腹部不适。有时是因为粒细胞或单核细胞缺乏继发感染而追查到此病的。唯一经常出现的体征是大量浸润所致轻至重度脾肿大(75% ~80%有之)以及轻至中度肝肿大(33%病例)。临床淋巴结病虽极罕见,但CT检查20% ~25%病例仍可发现腹膜后淋巴结肿大。2/3以上病例有贫血(血红蛋白<10 g/dL)、血小板减少(<100 000/μL)、白细胞减少(中性粒细胞绝对计数<1500/μL)及单核细胞减少(绝对计数<100/μL)。诊断时白细胞总数一般在4000/μL以下,但血小板高度减少则鲜有之。血细胞减少一方面是由于白血病性浸润所致骨髓造血衰竭,一方面亦为脾功能亢进所致。骨髓衰竭可能部分亦由于白血病性浸润产生的抑制因子(如肿瘤坏死因子),因为全血细胞减少程度,往往比由白血病性浸润推测的程度高出很多。在本病过程中,患者常屡发感染,较少见的情况则是系统性血管炎而与结节性多动脉炎相似。溶骨性损害亦偶见,常累及股骨上段。由于中性粒细胞缺乏,发生革兰阳性或阴性菌感染是意料中事,但HCL病人也易发生结核、非典型性分枝杆菌及真菌感染,也许与本病特征的单核细胞高度缺乏有关。肺炎和败血症都是HCL病人死亡的常见原因。

### 诊断

根据临床征象及血液检查,即常能提示HCL诊断。除上述血细胞减少外,末梢血片常能发现淋巴细胞相对或绝对增多,这些细胞由于胞质突起如毛而有多毛细胞性白血病之称(彩页11图192-3)。胞质突起最好以相差或电子显微镜观察。多毛细胞直径10~15 μm①,胞质蓝灰色,核有疏松染色质结构和1~2枚不清晰的核仁。骨髓穿刺由于网硬蛋白、胶原及纤维素沉积过多而难以取得合适样本,故一般须作骨髓活检。活检可见骨髓细胞含量增多,多毛细胞弥漫性(有时为斑片性)浸润。浸润是疏松而呈海绵样,胞质灰色,内为单调的圆或卵圆形细胞核。

95%病例的多毛细胞皆有强烈的酸性磷酸酶(acid phosphatase)(同工酶5)反应,这是一种抗酒石酸抑制作用的细胞化学反应(TRAP)。其他淋巴增生病很少为TRAP阳性。电镜可以清晰显示微绒毛状突起。核蛋白片状复合体亦常见。这些虽是HCL典型改变,但非诊断依据。多毛细胞过氧化物酶染色阴性,无溶菌酶活力,据此即可与单核细胞区别。

HCL的细胞起源为B淋巴细胞,这可由重、轻链免疫球蛋白基因重排得到证明。多毛细胞表达的是CD19,CD20,CD11C,CD103,FMC7,CD22,而非CD21或CD5。细胞表面免疫球蛋白可能是IgG或IgA,而慢性淋巴细胞性白血病(CLL)时则很少如此。细胞显示为κ或λ轻链表型过多。细胞为CD25(TAC或低亲和度IL-2受体)阳性及抗HC-2阳性,有早期浆细胞抗原PCA-1,而无晚期浆细胞抗原PC1。这些特点提示多毛细胞应该是晚期B淋巴细胞或早期浆细胞。几乎所有HCL病人血清中都有很高水平的可溶性IL-2受体(比正常高出5倍以上),很多病人是极

①原文为mm,似误。

——译者

度增高。有些 HCL 病人有 $14q^{+}$ 细胞遗传学改变,14q32 处有一断点(这是免疫球蛋白重链基因位点)。多毛细胞的增生指数低,处于细胞周期 S 期的不到 1%。单核细胞普遍减少;B 和 T 淋巴细胞数减少;CD4/CD8 之比倒置。皮试对回忆抗原反应障碍,这是抗体依赖性胞毒反应。体液免疫保存较好,免疫球蛋白水平正常。HCL 病人产生 INF-α 的功能可能有明显障碍。

## 鉴别诊断

鉴别诊断最困难的是 HCL 与淋巴瘤及脾肿大突出而淋巴结肿大甚微的慢性淋巴细胞白血病(CLL)的鉴别。有些骨髓细胞增生异常综合征病人,脾肿大明显,全血细胞减少,非典型细胞为数甚少。其他疾病如系统性红斑狼疮及其他自身免疫病,浸润性脾肿大,结核病等,亦可有脾肿大和血细胞减少,但这些疾病一般都能由病史、体检及适当血液和骨髓检查作出诊断。但男子如有脾肿大、血细胞减少和骨髓干穿(inspirable marrow),仍应高度警惕 HCL。

其他须以特异试验与 HCL 鉴别的病变有 HCL 变异型、有绒毛样淋巴细胞的脾淋巴瘤、B 细胞和 T 细胞性幼淋巴细胞性白血病(prolymphocytic leukemia)以及有脾肿大而无淋巴结肿大的 CLL。困难病例有时须作脾切除术和淋巴结活检,以明确诊断。HCL 变异型表现为白细胞计数较高,TRAP 阴性,核仁突显,抗 CD25 抗体偶为阳性。变异型 HCL 干扰素及去氧可福霉素(deoxycoformycin)治疗收效甚差,而对典型 HCL 则有良效。

## 治疗

少数(<5%)HCL 病人无需治疗。这些病人血细胞只是轻度减少,无求于输血,无感染史,骨髓中毛细胞浸润程度甚低。

过去对 HCL 并发症,多数病人皆以脾切除术为首要治疗措施,此举可使 2/3 病例血细胞计数暂时改善,一般在 1~4 周内即可显示效果,但它不能使骨髓中多毛细胞浸润减轻,也不能减少感染发生率。现在主张只对发生脾梗死及巨型脾肿大者建议脾切除术。

2-氯脱氧腺苷(2-CDA)为腺苷同类物,对腺苷脱氨酶的脱氨作用有抗拒性,本品 0.1 mg/(kg·d)持续静脉滴注,疗程 7 日,1 个疗程即可使 90% 以上 HCL 病人获得完全缓解。曾以脾切除术或干扰素治疗失败者,2-CDA 治疗亦常能奏效,对喷司他汀耐药者,2-CDA 亦可收效,而且缓解是很稳固的,少数病人复发后以本品复治仍可取得再次缓解。患者对本品耐受亦佳,感染率甚低。尽管 2-CDA 可使 $CD4^{+}$ 淋巴细胞计数受到长期、持久抑制,但晚期机遇性感染及第二种恶性损害的发生率似并未增加。治疗 HCL 所需 2-CDA 剂量甚小,用药时间又短,而由此诱导的缓解则经久不衰,这些都足以说明 2-CDA 应为 HCL 的首选治疗药物。

烷化剂、皮质类固醇、雄激素和蒽环类等治疗 HCL 皆无效验。有人报道粒细胞集落刺激因子(G-CSF)能矫治 HCL 的粒细胞减少。

人类白细胞干扰素(HuIFN)及重组干扰素 α(r-IFNα)可使粒细胞、血小板和血红蛋白水平迅速(1~3 个月)获得改善,脾脏缩小,骨髓浸润亦皆可减轻。约 80% 病例末梢血细胞计数恢复正常,从而获得完全缓解(骨髓无毛细胞)或部分缓解(骨髓 HCL 浸润减少 50% 以上)。多数病人是在 6 个月内达到部分缓解,12~18 个月完全缓解的。治疗无效或原有疗效消失,可能由于已有作用于 r-IFNα 的抗体生成,抗体效价甚高时尤甚。停止治疗后多数病例将在 1~2 年内复发,但复治仍可收效。

喷司他汀(pentostatin)为腺苷脱氨酶抑制剂,可使 50%~60% 病人获得完全缓解,40% 病人部分缓解。治疗收效比干扰素快,用药后 2~4 个月内即可显效。本品对过去曾用干扰素的病人亦有功效,而且疗效似比干扰素治疗组更为经久。毒性反应有恶心呕吐、感染、肝或肾功能失常、结膜炎、光敏性等。

烷化剂、皮质类固醇、雄激素和蒽环类治疗 HCL 皆无功效。有人报道粒细胞集落刺激因子(G-CSF)能矫治 HCL 的粒细胞减少。

## 预后

干扰素应用前,HCL 病人的中位数生存时间为 2~3年。HCL 病人白细胞计数恢复正常,即可使感染风险减少,存活期亦可延长。以干扰素、2-CDA 或喷司他汀治疗的病人,90% 以上都能活到 5 年。

## 慢性淋巴细胞性白血病

慢性淋巴细胞性白血病（“慢淋”）(chronic lymphocytic/lymphoblastic leukemia；CLL）为一以单克隆性淋巴细胞聚集为特征的肿瘤，一般为B淋巴细胞免疫表型(95%以上病例)，T细胞免疫表型较少。这些细胞都聚集在骨髓、淋巴结、肝、脾，偶亦见于其他脏器。CLL是西方最常见的白血病（约占所有白血病的1/3)，比CML约多出1倍。患者多为60岁以上老人，30岁以下罕见。CLL发生率与年龄为指数性增长关系，80岁时发生率可达每年每10万人中20例。男女之比约2:1。亚洲的日本和中国人CLL发生率只有美国及其他西方国家的10%。西班牙裔发生率约居其中。

### 病因

CLL病因不明。电离辐射及病毒皆与CLL无关。但近来发现丙型肝炎感染与脾淋巴瘤有关，淋巴细胞如有绒毛(B细胞CLL变异型)。但CLL在家族中的汇集情况比其他白血病更为常见。患者一级亲属中发生风险比常人高出2~4倍，发生年龄亦较常人为低。农民发生率比其他职业都高，使人想到病因是否与杀虫剂或除莠剂有关。但包括苯在内，尚未发现任何化学制剂有致白血病作用。约半数CLL病人Ig轻链序列有超变(hypermutation)，有突变Vh基因的病人，CD38表达度低，而无突变基因的病人，CD38表达较高。CLL细胞两种突变Vh基因和CD38表达都与病变活性低下有关，预后良好。

### 发生机制

CLL时的白血病细胞一般都是极为均一性（同质性）的，显示为单一κ或λ轻链表型的低度单克隆性表面免疫球蛋白(SmIg，一般为免疫球蛋白M〈IgM〉±免疫球蛋白D〈IgD〉)。很多CLL病人的SmIg分子，与IgM类风湿因子副蛋白(paraprotein)有交叉反应。CLL细胞是早期B细胞，但已丧失末端脱氧核苷酸转移酶(terminal deoxynucleotidyl transferase)活力。几乎所有病人的CLL细胞皆表达全B细胞抗原CD19，CD20，CD23，CD24；75%以上病例表达CD21(包括EB病毒受体和补体C3D组分)。表达补体C3B组分受体的则不到20%。几乎所有细胞都表达Ia抗原，这是IgG的Fc片段，能与小鼠红细胞自动形成玫瑰花结(rosettes)。95%病例的CLL细胞还具共表性(co-express)，即既表达全B细胞抗原，还表达全T细胞抗原CD5(Leu Ⅰ、TI和T101)。其他T细胞抗原及急性淋巴细胞性白血病共同抗原(CALLA)(CD10)则皆无。CD25(TAC，IL-2受体)抗原阳性见于20%病例约20%以上细胞。B细胞的单克隆性，可由κ、λ轻链的明显优势、免疫球蛋白基因重排迹象、某些病例血清单克隆性Ig高峰和G-6-PD同工酶研究等得到证明。

但CLL是聚集性而非增生性病变，因为CLL细胞增生指数甚低。白细胞计数愈高，愈是晚期的病例，增生指数愈高，生存时间也愈短。患者血液和骨髓中的CLL细胞，大多都是细胞周期中的$G_0$期，只有骨髓和淋巴结中的少数较大细胞是其他细胞周期的。CLL细胞在血液中的寿命比正常B细胞长，从血液外出的功能则有障碍。CLL病人的B细胞对B细胞抗原及B细胞生长因子的反应皆有障碍。这些细胞在分化上似皆遭致阻滞，胞质IgM含量高而表面IgM低。虽然这些细胞大多不分泌免疫球蛋白，但也有约5%病例血浆或尿中有一种类似CLL细胞表面的副蛋白。CLL细胞对同种及自体混合淋巴细胞培养的激发作用很低或无。在佛波酯(大戟二萜醇酯)(phorbol esters)、B细胞丝裂原(促细胞分裂剂)(mitogens)及生长因子影响下，CLL细胞亦可分化为类似多毛细胞或浆细胞那样的细胞。

CLL时T细胞功能都不正常。患者血液、骨髓和淋巴结中T细胞数皆增多，但常为多克隆性。CD4/CD8(辅助性/抑制性T细胞)之比常接近1，或因CD8阳性细胞增多相对较大而倒置。T细胞对未分离血中T细胞抗原反应迟钝，对回忆抗原(recall antigen)的迟发性超敏反应也减低。随着疾病的进展，到更晚期时，T细胞缺陷也更加剧。但提纯T细胞对T细胞丝裂原仍能作出正常反应。

### 遗传

CLL的非随机性细胞遗传学改变有三体性12

(trisomy 12)(40%),14q⁺改变(25%),以及染色体6,11,13长臂的改变。新近诊断的早期病例以单项改变较多,随着时间推移,其他改变亦渐出现(克隆性演变)。14号染色体(q32)上断点位置与Ig重链基因位置贴近。近来的分子和荧光原位杂交(FISH)研究提示:2/3病例的染色体13q14都有遗传物质缺失。14q和17p染色体物质缺失则与预后不良有关。肿瘤抑制基因缺失是与染色体13q14遗传物质丧失偕发的。

## 临床表现

CLL病人多无症状,患者常在常规体检或为其他疾病进行检查时,因发现末梢血中淋巴细胞绝对计数增多而诊断本病(彩页11图192-4)。像疲惫思睡、食欲不振、体重减轻、运动耐力减低之类症状,皆无特异性。有时这些表现似非贫血程度或肿瘤负荷所能解释。很多病人因淋巴结肿大(常为颈淋巴结)而被自己或他人发现。以发热、盗汗及明确感染起病的很少(<5%),但随着病情的进展也会逐渐突出。早期可有窦肺感染(sinopulmonary infection),但病情发展,中性粒细胞减少、T细胞缺乏和低丙球血症的发生渐多,故可发生革兰阴性细菌、真菌和病毒感染如带状疱疹、单纯疱疹。巨细胞病毒感染则常发生较迟,多在嘌呤同类物或阿妥珠单抗(alemtuzumab)(可使T细胞缺乏)治疗后。

体检所见主要与网状内皮系统浸润有关。诊断时2/3病人都有淋巴结病,表现为分立性橡胶样、可活动的淋巴结肿大,并可互相融合(第164章)。但诊断时肝、脾肿大较少(分别约为10%及40%)。皮肤、眼睑、心、肺、胸膜及胃肠道有临床意义的浸润也不常见,一般已在本病晚期,提示MALT或套细胞白血病(mantle cell leukemia)。CLL浸润很少造成脏器衰竭,最易成为临床问题的是肺部症状。CLL时中枢神经系统浸润罕见,如有中枢神经系统症状,更可能是由机遇性感染如隐球菌病、李斯特菌病等所致。波及范围不一,从单个淋巴结至淋巴结群以至几乎全身淋巴结肿大皆可出现。本病较晚期,淋巴结高度肿大可能引起腔道梗阻,如梗阻性黄疸、尿路梗阻、咽下困难、肠不全梗阻等。下肢可能发生一侧或双侧水肿,系淋巴管或静脉系统受阻所致。胸、腹水亦可出现,提示预后不良。

## 诊断

CLL以末梢血中淋巴细胞绝对数增多为特征,最低亦在5000/μL以上,一般都在40 000~150 000/μL。至本病晚期白细胞数极度增多,可达$1\times10^6$/μL;白细胞数>500 000/μL时,即可发生高黏滞性症状。淋巴细胞计数5000~15 000/μL时,诊断前即应有克隆形成证据(κ或λ轻链过多或免疫球蛋白基因重排)。多数医师还能发现骨髓中淋巴细胞亦增多(占30%以上),故作骨髓活检。诊断时15%~20%病人已有贫血(血红蛋白<11 g/dL),血小板减少(<100 000/μL)

**表192-3**

**慢性淋巴细胞性白血病的RAI和BINET分期系统**

| | 淋巴细胞增多 | 淋巴结病 | 肝/脾肿大 | 血红蛋白(g/dL) | | 血小板 $\times10^3$/μL |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ria 分期** | | | | | | |
| 0 | + | − | − | ≥11 | | ≥100 |
| Ⅰ | + | + | − | ≥11 | | ≥100 |
| Ⅱ | + | ± | + | ≥11 | | ≥100 |
| Ⅲ | + | ± | ± | <11 | | ≥100 |
| Ⅳ | + | ± | ± | 任何 | | <100 |
| **Binet 分期** | | | | | | |
| A | + | ± | ±<br>(淋巴组群*阳性<3) | ≥10 | | ≥100 |
| B | + | ± | ±<br>(淋巴组群*阳性≥3) | ≥10 | | ≥100 |
| C | + | ± | ± | <10 | 和(或) | <100 |

*(1)颈、腋、腹股沟淋巴结;(2)肝;(3)脾;以上各为一组群,一侧或双侧皆可。

约占 10%。多数病例都是由于骨髓置换和脾功能亢进而导致贫血及血小板减少。贫血一般为正色素正细胞性，网织红细胞计数正常，除非已有自身免疫溶血性贫血，后者一般是由于已有热反应性 IgG 抗体发生（第 169 章）。约 8% ~10% 病人在本病过程中发生自身免疫溶血性贫血，确诊须由直接 Coonbs 试验阳性、网织细胞增多和血清非结合性胆红素水平增高。这些病人回应溶血而发生的反应性红细胞增生，在骨髓中可因白细胞大量浸润而掩匿不显。但 CLL 病人很少发生冷凝素溶血。有些病人可由血小板抗体测试阳性而发现自身免疫性血小板减少，即免疫性血小板减少性紫癜（ITP）（第 177 章）。但破坏红细胞和血小板的抗体，不是 CLL 细胞产生的，故自身免疫病发生机制仍未明了。还有报道 CLL 病人的贫血，是单纯红细胞再生障碍及抑制性 T 细胞作用引起的。

CLL 病人的淋巴细胞，无论光学还是电子显微镜下，皆与正常小 B 淋巴细胞无异。骨髓穿刺可见淋巴细胞含量 >30%，新诊断的 CLL 病人甚至可达 100%。其余细胞皆为正常粒系和红系细胞。骨髓活检可见淋巴细胞浸润有 4 种类型，并有预后价值：(1)结节性（15%）；(2)间质性（30%）；(3)混合性（结节性与间质性）(30%)；(4)弥漫性（35%）。早期病例多为 1,2,3 类，弥漫性组织学改变为晚期最常见表现，并可随着病情的进展而更为突出。无论病期如何，弥漫性改变皆属预后不良。CLL 病人血中丙种球蛋白常减低，易致感染，特别是有荚膜的微生物。新诊断病人中，IgG、IgA 或 IgM 水平减低的只有 25%，至晚期即较常见；随着病情进展，可达 50% ~70%。

## 分期

现有两种主要临床分期体系。美国最常用的 Rai 分期系统（1975 年）共分 5 期；欧洲常用的 Binet 系统（1981 年）是分为 3 期（表 192-3）。两种分期系统都有简便、费用低廉和再现性高的优点，并已为前瞻性研究所证实。在分期内结局亦有可变性，其他预后因素如骨髓组织学改变类型等，也能提供预后信息。贫血和血小板减少（Rai 系 Ⅲ、Ⅳ 期，Binet 系 C 期）一般提示预后不良；单独淋巴细胞增多（Rai 系 0 期，Binet 系有时为 A 期）则提示预后良好。其他病人预后不一，肿瘤负荷较大的病人预后差，也是意料之中的。脾肿大但无淋巴结病的 Rai 系 Ⅱ 期病变（纯脾型）预后比其他 Ⅱ 期病人好。分期系统对临床研究的设计和分析虽很实用，但对具体病人则不是特别有用的，因为结局颇为不一。如有一组病人，淋巴细胞计数 <30 000/μL，血红蛋白 >11 g/dL，血小板 >100 000/μL，受累淋巴结区不到 3 处，淋巴细胞倍增时间 >12 个月，被认为是“淤积”性（smoldering）CLL，存活时间与其年龄及性别的对应群体相同。研

**表 192-4**

**低活性淋巴增生性病变的鉴别诊断**

| 疾病 | 淋巴结病（%） | 脾肿大（%） | 细胞起源（B/T） | 阳性标志* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | SmIg | CD3 | CD19,20（%） | 其他标志 |
| 慢性淋巴细胞性白血病（CLL） | 75 | 50 | B(20:1) | 弱 | >90% | ≥90% | 小鼠红细胞受体 |
| 幼淋巴细胞性白血病（PLL） | 33 | 95 | B(4:1) | 亮 | T 细胞 PLL | 75 | FMC-7 |
| 多毛细胞性白血病（HCL） | <10 | 80 | B(T 罕见) | 亮 | — | >90 | CD25,CD11C,CD103 |
| 淋巴瘤（白血病期） | 90 | 90 | B(T 罕见) | 亮 | 有些 | >90 | CD10 |
| 脾淋巴瘤并有绒毛状淋巴细胞 | 10 | 80 | B | 亮 | 20% | >90 | FMC-7,CD22 |
| Waldenström 巨球蛋白血症 | 33 | 33 | 全为 B | 弱 | 有些 | 多 | CD38,PCA-1 |
| 大颗粒淋巴细胞增多 | 10 | 10 | 全为 T | 无 | — | — | CD2,CD3,CD8 |

*CD5——全 T 细胞，B 细胞
CD19——早期全 B 细胞
CD20——全 B 细胞
FMC-7——PLL 及多毛细胞
CD2——全 T 细胞
CD3——成熟全 T 细胞
CD8——T 细胞（抑制性－胞毒性）
CD10——早期 B 细胞
CD11C——多毛细胞，活化 T 细胞，NK 细胞
CD38——活化 B 细胞，胸腺细胞，浆细胞
PCA-1——浆细胞
CD25——低亲和度 IL-2 受体

**译者按**：SmIg 为膜表面免疫球蛋白，B 细胞 SmIg 多（分子数 >100 000）而易检出，T 细胞量少（≤1000）而难以检出，故可作为 B 细胞表面标记物。

究还提示血清 $\beta_2$ 微球蛋白和可溶性 CD23 水平的预后提示作用,比分期更大。

患者病情常逐期发展,很多病人以后波及部位增多,终至骨髓衰竭,但贫血和血小板减少亦可在无抗体介导性破坏及瘤负荷增加的情况下,突然出现。

## 鉴别诊断

很多疾病都能引起淋巴细胞增多,如百日咳、感染性淋巴细胞增多、巨细胞病毒和 EB 病毒性单核细胞增多、结核病、弓形体病、慢性炎症性病变、自身免疫综合征等。这些病变粗看可能类似 CLL,但其临床表现实很少会与 B 细胞 CLL 混淆。因为这些病人很多年龄都较轻,发热或有其他急性症状,或表现出其他临床特征,如皮疹、关节症状之类,这些都是 CLL 少有的。淋巴细胞增多,但不持久,一般皆在 15 000/μL 以下。如有存疑,可作免疫表型检查,CLL 是单克隆性淋巴细胞增多,而其他病变时都是多克隆性 B 细胞增生。

鉴别诊断上最困难的是与其他淋巴增生性病变如幼淋巴细胞性白血病(prolymphocytic leukemia)、脾淋巴瘤并有绒毛状淋巴细胞(SLVL)、HCL、套细胞淋巴瘤白血病期、Waldenström 巨球蛋白血症、T 细胞 CLL 等。虽然有些临床表现在某些病变中较为常见,如幼淋巴细胞性白血病(PLL)、脾淋巴瘤和 HCL 时脾明显肿大而无淋巴结病,而 CLL 虽有广泛淋巴结病,脾则未必肿大等,但这些特征皆无特异性。因此鉴别诊断主要依靠组织病理学检查,特别是特异性更高的免疫表型特征(表 192-4)。

PLL 不常见(发生率不到 CLL 的 5%),特征为脾高度肿大,淋巴结病甚微,白细胞数常在 100 000/μL 以上,10% ~90% 细胞都是幼淋巴细胞,据此即可与典型 B 细胞 CLL 鉴别。幼淋巴细胞比典型 CLL 淋巴细胞大,核仁清晰,FMC-7 常为阳性。男女之比4:1,诊断时年龄中位数为 70 岁。生存时间比 CLL 短(中位数 3 年),一般用于 CLL 的治疗收效亦差。约 1/3 病例有一单克隆高峰,一般皆为 IgG 或 IgA。但细胞表面的免疫球蛋白一般是 IgG 或 IgA,而非 CLL 时的 IgM ± IgD。PLL 还有几种特异性核型改变的报道,如 t(6;12)(q15;q13)。11q3,23 和 17p 缺失,B 细胞 PLL 比 CLL 常见。约 75% B 细胞 PLL 有 p53 改变。约 1/5 病例为 T 细胞表型。

**小淋巴细胞性淋巴瘤**(small lymphocytic lymphoma;SLL)的组织病理学和免疫表型特征都与 CLL 相同,差别只在末梢血中无单克隆性淋巴细胞绝对数增多(第 195 章)。SLL 时骨髓中淋巴细胞数也不一定 >30%。但 SLL 细胞表达 LFA-1 黏着蛋白的,远多于 CLL 细胞。其他淋巴瘤如滤泡性小裂细胞性淋巴瘤(follicular small cleaved cell lymphoma;FSCCL)和套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma),初诊时偶亦以白血病期改变出现。这些细胞光学显微镜下常有裂口,SmIg 亮染,FMC-7 和 CD10 常为阳性。这些病例须作淋巴结活检,以提高鉴定的准确度。SLL 和 FSCLL 病人血中出现淋巴瘤细胞,以病后期较多。FSCLL 一般可由细胞遗传学检查时发现 t(14:18) 易位和由此所致 *bcl-2* 重排而被确认,这两种情况都很少见于 CLL。Waldenström 巨球蛋白血症(macroglobulinemia)(第 196 章)患者在诊断时白细胞计数一般远低于 CLL(<10 000/μL),很多病人都是白细胞减少的。细胞外观如浆细胞样,CD38 和 PCA-1 阳性,SmIg 和胞质 Ig 较多。几乎所有 Waldenström 巨球蛋白血症病人都有单克隆 IgM 血浆高峰,脾淋巴瘤时亦常见,CLL 则罕有之。

Sézary 综合征(与蕈样肉芽肿病〈mycosis fungoides〉有关的 $CD4^+$ T 细胞恶性病变)主要临床特征是慢性剥脱性红皮病(chronic exfoliative erythroderma),循环中单克隆 T 细胞数甚少,故与 CLL 的临床与实验室鉴别诊断都不困难。其他有末梢血液改变的 T 细胞恶性损害如**成人 T 细胞白血病-淋巴瘤**和**大颗粒性淋巴细胞增多**(LGL)即"大颗粒性淋巴增生症"(large granular lymphoproliferative disorder),又名"T 细胞性淋巴细胞增多合并中性粒细胞减少"或"T-γ 淋巴细胞增多综合征"。成人 T 细胞白血病-淋巴瘤与一种反录病毒即人 T 细胞白血病-淋巴瘤病毒(HTLV-1)有关,常见于日本和加勒比地区。常有骨性损害及血钙增高。T-LGL 时淋巴细胞绝对数常低(<5000/μL),并有 $CD2^+$、$CD3^+$、$CD8^+$ 和 $CD16^+$(抑制性)表型(T-γ 细胞)。患者常有脾肿大、中性粒细胞减少和类风湿性关节炎样症状与血清学改变。有些有自然杀伤细胞表型($CD16^-$)而无 T 细胞受体重排的分子证据,称为 NK-LGL。淋巴细胞的胞质丰富,有嗜天青颗粒(azurophilic granules)。多数患者

皆取良性经过，但可反复发生感染。

## 预后因素

除 Rai 和 Binet 分期系统中，肿瘤负荷和骨髓功能对预后的影响外，其他不利因素还有骨髓活检时淋巴细胞的弥漫型浸润；异常核型（如 11q 或 17p 缺失或多染色体异常）；高龄；男性；血清胸苷激酶（thymidine kinase）、$\beta_2$-微球蛋白（$\beta_2$-microglobulin）、尿酸、碱性磷酸酶或乳酸脱氢酶水平增高；淋巴细胞倍增时间迅速；末梢血中非典型或大淋巴细胞比例增高等。治疗收效不佳，对任何时期的病变皆属不利因素。随着病情的进展，分期加剧以及幼淋巴性白血病（10% 病例）、大细胞性淋巴瘤、骨髓瘤性或急性淋巴细胞性白血病（罕见）的发生，亦皆提示预后恶劣。多发性染色体异常表明患者有可能转化为大细胞性淋巴瘤（Richter 综合征），约 5% ~10% CLL 病人以此为其临终改变。CLL 病人如有一淋巴结区或脾开始肿大，或临床病情发生原因不明性恶化，即应想到 Richter 综合征。但转化的免疫表型及细胞病理学特征并非都与原先的 CLL 克隆相同，而可能是与另一肿瘤的重合。Richter 转化的治疗效验，也不像新发大细胞性淋巴瘤那样满意。

诊断 CLL 之前或其后，第二肿瘤的发生率甚高（约见于 10% ~20% 病例），现在还不清楚这是由于治疗影响还是监护缺陷所致。皮肤癌（包括黑色素瘤）、结肠直肠癌与肺癌以及肉瘤等，都是 CLL 常见的。低丙球血症对病人生存可能有不利影响。屡发感染的病人，生命质量也比其他病人差。

CLL 常发生在老年病人，病情进展徐缓的病例，常死于此年龄组易见的其他间发病，而非 CLL。但 60 岁以下病人和进行性病例，几乎都死于 CLL 或其某一并发症，特别是感染。CLL 早期常有革兰阳性细菌引起的非致死性感染，但死亡大多与革兰阴性细菌及真菌感染有关。其他机遇性微生物如结核杆菌、疱疹病毒和卡氏肺囊虫等感染，亦可致死。

## 治疗

CLL 治疗的主要问题是何时和选用何药进行治疗。

### 何时治疗

CLL 病人一般年事已高，而此病预后又很不一（有些早期病例可能稳定 5 ~20 年之久）。因此传统对策是早期 CLL（Rai-0 期，Binet-A 期）在病情进展前，不予治疗。早期动用烷化剂，不能延长病人寿命，倒可能使第二肿瘤的发生风险增高。但对 Rai Ⅲ期、Ⅳ期（Binet-C 期）病人，诊断时即应建议治疗，因为他们的存活时间不长（中位数 3 年）。中间阶段的病人（Rai-Ⅰ、Ⅱ期，Binet-B 期）如有症状（发热、盗汗、消瘦、重度疲困）、淋巴结大片肿大或肝脾肿大，亦应建议治疗。脏器或淋巴结进行性肿大、淋巴细胞不断增多（ >100 000/μL）也是治疗的常见指征。发生贫血、血小板减少或中性粒细胞减少合并感染，一般亦为系统性抗白血病治疗指征，除非已发现细胞减少系自身免疫所致（直接 Coombs 试验阳性、抗血小板或抗中性粒细胞抗体阳性）。后面这类病例应在胞毒性药物治疗前，先为试用皮质类固醇（如泼尼松）。血液淋巴细胞倍增时间 <12 月预后不良因素，应建议治疗。

### 化学治疗

传统一线化疗药物是苯丁酸氮芥（chlorambucil）（环磷酰胺次之）。皮质类固醇同时配用，但在疗效及生存时间上有何好处，并无确切证明。苯丁酸氮芥治疗方案差异甚大。每日小剂量持续用药方案为 0.1 ~0.2 mg/（kg · d），持续 6 周，至达所需疗效或发生血小板/中性粒细胞减少。此后再将剂量调整到维持量，继续用药 6 ~12 个月。间断性大剂量（脉冲性）治疗方案为每 4 周用药 1 ~4 日，剂量为 0.5 ~2 mg/kg，或每 2 周用药 1 ~4 日，剂量减半。尚未发现哪种用药方案更为优越。如同时配用泼尼松，脉冲疗法的剂量为 60 ~100 mg/d。对老人不宜长期应用泼尼松，但初期可以 40 ~60 mg/d 持续用药 4 周，如联合应用苯丁酸氮芥为持续疗法，可将泼尼松抽减为 10 ~20mg/d。苯丁酸氮芥最常见的毒性反应是骨髓抑制，皮疹、恶心及肺毒性亦偶见。治疗后很多病人病情稳定数月至数年，再次发展，提示尚须继续治疗。治疗终点尚未充分明确，但一般都应极为保守。多数

**表 192-5**

**CLL 缓解的界定:国际 CLL 工作组(IWCLL)与美国癌症研究院工作组(NCI-WG)标准的比较**

| | 完全缓解 | | 部分缓解 | |
|---|---|---|---|---|
| | IWCLL | NCI-WG | IWCLL | NCI-WG |
| **体检** | | | | |
| 淋巴结 | 无 | 无 | 转入较低分期,如 Binet C→A、B,或 B→A | 减少≥50% |
| 肝、脾 | 未触及 | 未触及 | | 减少≥50% |
| **症状** | 无 | 无 | | N/A |
| 末梢血 | | | | |
| 中性粒细胞 | ≥1500/μL | ≥1500/μL | | ≥1500/μL,或比基线↑≥50% |
| 血小板 | >100 000/μL | >100 000/μL | | 100 000/μL,或比基线↑≥50% |
| 血红蛋白 | — | >11 g/dL | | >11 g/dL,或比基线↑>50% |
| 淋巴细胞 | <4000/μL | ≤4000/μL | | 减低>50% |
| **骨髓** | 穿刺及活检正常* | | | N/A |
| **淋巴细胞** | | <30% | | N/A |

*淋巴结或淋巴细胞局灶性聚集对 IWCLL 为完全缓解,但对 NCI-WG 则否。

医师都力求达到淋巴结和脾肿大消失,白细胞计数恢复正常,但骨髓很少能恢复正常(表 192-5)。

磷酸氟达拉宾(fludarabine monophosphate)和 2-CDA 都是腺苷同类物,喷司他汀(去氧可福霉素)为腺苷脱氨酶抑制剂,治疗 CLL 疗效至为显著。25% 未治患者和 10% 曾以烷化剂做过治疗的病人,经磷酸氟达拉宾治疗[每 4 周用药 5 日,剂量 25 mg/($m^2$·d)],获得完全缓解。对剂量起限制作用的毒性(限量毒性,dose-limiting toxicity)是骨髓抑制。治疗期间可能合并感染,常为波及 T 淋巴细胞的免疫缺陷综合征相关微生物如卡氏肺囊虫、疱疹病毒感染等。氟达拉宾治疗的完全缓解率比苯丁酸氮芥及 CAP 联合化疗(见后文)都高,病情进展发生更迟。与苯丁酸氮芥比较,氟达拉宾现在取得的完全缓解率较高,持续时间较长,对交换(crossover)的补救率也较高,但在存活率上未见有何改善。●2-CDA 疗效相似,但完全缓解率较低,骨髓抑制较重。去氧可福霉素治疗 CLL 尚未像 HCC 那样作过广泛研究。

COP 疗法即第 1~5 日口服环磷酰胺(Cyclophosphamide)100~300 mg/($m^2$·d),长春新碱(Oncovin)2 mg 第一日静脉注射,泼尼松(Prednisone)100 mg 第 1~5 日口服,此疗法并不比苯丁酸氮芥有何优越性。环磷酰胺+阿霉素+泼尼松+长春新碱的 CAOP 或不加长春新碱的 CAP 法治疗 Binet-C 期病人,初治患者中约 50%~70% 有效,虽然 CLL 病人大多年事已高,仍能充分耐受,但在存活率上也不比苯丁酸氮芥和氟达拉宾更好。

Coombs 阳性自身免疫性溶血性贫血和某些免疫性血小板减少(ITP)的 CLL 病人,应给予皮质类固醇(一般为泼尼松 60~100 mg/d)。如用药 3~4 周仍无效验,即属失败,应再以 1~2 周时间抽减停药。如

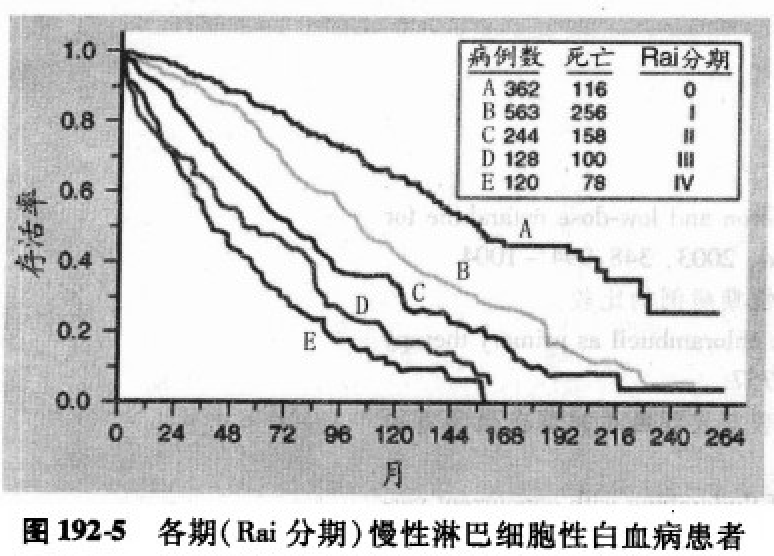



**图 192-5** 各期(Rai 分期)慢性淋巴细胞性白血病患者未经治疗的存活期。

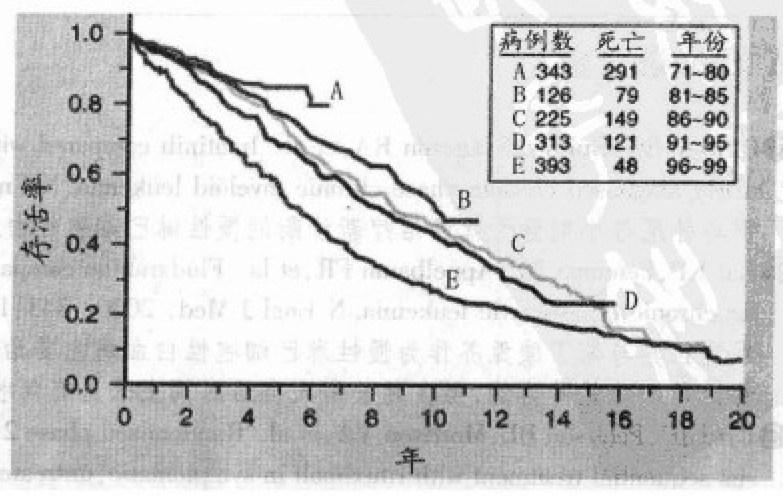



**图 192-6** 慢性淋巴细胞性白血病未治患者的时段存活率。

有效验，一般每周减量25%，4周抽除。皮质类固醇治疗无效病例，脾切除术常能收到很好效果，静脉注射大剂量免疫球蛋白、环孢菌素或利托单抗，有时收效亦佳。自身免疫溶血性贫血和免疫性血小板减少与CLL活动并无密切关联。静脉注射免疫球蛋白(400 mg/kg，3～4周1次)，可使低丙球血症性CLL病人轻至中度感染发生率明显减低，但治疗费用不菲。IFN-α对晚期CLL虽无功效，但对早期病例可使50%～70%患者的淋巴细胞计数明显减少。

## 放射疗法

CLL病人的放射治疗，一般只限于化疗无效的局部淋巴结肿或脾肿大的外照射。反复清理白细胞和体外血照射可使CLL的瘤负荷减轻，有时亦可使血红蛋白和血小板水平增高，但实难以长期应用。

## 单克隆抗体

利托单抗(rituximab)是作用于CD20的单克隆抗体，通过补体溶解、抗体依赖性胞毒作用和信号转导杀死CLL细胞。常用剂量为每周375 mg/m$^2$共4周，治疗CLL，有效率为15%～20%。更大剂量或每周3次用药，有效率40%～60%。阿妥珠单抗(alemtuzumab；Gampath-1H)是针对CD52的单克隆抗体。所有CLL病人的细胞和正常B与T淋巴细胞的表面，都有这种抗原。阿妥珠单抗对CLL作用极强，已获准用于氟达拉宾无效的CLL治疗，这样的病例，约1/3可获缓解。这些抗体的联合应用也已作过探索，发现似有累加作用。

利托单抗能使很多化疗药物在细胞培养中的胞毒作用增加。氟达拉宾单独或与环磷酰胺联合用于CLL的初治或补救性治疗，完全缓解率极高。利托单抗与氟达拉宾联合或先后应用，治疗CLL，结果发现同时联合应用的完全缓解率高于先后用药组。❸这些联合疗法很可能成为CLL新的常规疗法。

## 骨髓移植(BMT)

已在骨髓回应极佳的CLL病例中，探索自体BMT对治疗的巩固作用。自体移植可使出现治疗失败的时间延长，而无任何显示存活率提高及疾病长期受控的迹象。在65岁以下病人中，试行完全细胞削减的BMT，长期控制率为40%～50%。非整肃性干细胞移植，也已在CLL病人中成功应用。这些移植，可以对70高龄的病人实施。主要抗白血病作用即移植物抗白血病效应(graft-versus-leukemia)，病情似能获得长期控制。

基因疗法和DNA疫苗试验也像其他新药试验一样，都在积极进行中。目前还没有一项被确认为CLL的有效疗法。

## 预后

CLL病人治疗开始后的中位数存活时间是4～5年。不出意外，早期(Rai Ⅰ～Ⅱ期)病例存活期明显为长，中位数7～8年(图192-5)。近年来存活期似有提高(图192-6)。现在还不能肯定这是由于诊断改进，支持疗法提高，还是治疗的改善。

## A级论证文献


❶O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, 2003, 348:994－1004.
伊马替尼与小剂量干扰素治疗新诊断的慢性淋巴细胞性白血病慢性期病例的比较。

❷Rai KP, Peterson BL, Appelbaum FR, et la. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med, 2000, 343:1750－1757.
氟达拉宾与苯丁酸氮芥作为慢性淋巴细胞性白血病主要治疗的比较。发现氟达拉滨在很多方面都比苯丁酸氮芥为优，但在延长病人存活时间上未见有何收获。

❸Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell lymphocytic leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B 9712(CALGB9712). Blood, 2003, 101:6－14.

氟达拉宾与利托单抗同时及先后应用,治疗已有症状的未治B细胞性慢性淋巴细胞白血病的2期随机试验。

## 推荐阅读

Druker BJ, Talpaz M, Resta BJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chromic myeloid leukemias. N Engl J Med, 2001, 344:1031 – 1037.
慢性粒细胞性白血病时一种针对BCR-ABL酪氨酸激酶特异性抑制剂的功效和安全性研究,这是证明伊马替尼对慢性期CML有效的第一项研究报道。
Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med, 2002, 346:645 – 562.
伊马替尼治疗慢性粒细胞性白血病,取得完全性细胞遗传学和血液学回应率很高,存活期亦可延长。
Krober A, Seiler T, Benner A, et al. $V_H$ mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2002, 100:1410 – 1416.
$V_H$ 突变、CD38表达水平与基因组畸变对慢性淋巴细胞性白血病预后的影响。
Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, et al. Philadelphia chromosome-positive leukemias: From basic mechanisms to molecular therapeutics. Ann Intern Med, 2003, 138:819 – 830.
费城染色体阳性白血病的基础机制和分子疗法,讨论*Bcr-Abl*及其正常对应物(*Bcr*和*Abl*)作用和它在发展定向治疗中的影响。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,范懿,朱美珍 校)

# 第 193 章

# 急性白血病

Frederick R. Appelbaum

## 定义

正常造血须对多能造血干细胞(pluripotent hematopietic stem cells)的增生和分化进行严密调控,才能成为在末梢血中出现的成熟血细胞。急性白血病(acute leukemia)是早期造血前体细胞的恶性改变造成的,受累细胞不是正常增生和分化,产生的子代细胞不能分化,而以失控方式继续增殖。故不成熟细胞(常称为原始细胞〈blasts〉,急性粒细胞性白血病〈"急粒"〉〈AML〉时为原始粒细胞,急性淋巴细胞性白血病〈"急淋"〉〈ALL〉时为原始淋巴细胞)在骨髓中迅速聚集并置换,正常红细胞、白细胞和血小板产生则随之减少。白血病的常见临床并发症如贫血、感染和出血等,即为骨髓丧失正常功能所致。白血病性原始细胞终将涌入血流,占据淋巴结、脾、肝和其他重要脏器。急性白血病如不治疗,患者将迅速死亡,多数病人都在确诊后数月内病故。但在适当治疗下,急性白血病的自然病史亦可发生明显改变,很多病人得以治愈。

## 病因

多数病例的急性白血病,皆无已知病因,有时则有可能病因发现。

### 放射

电离辐射(第 19 章)都有致白血病作用。因强直性脊柱炎而接受放疗的病人以及广岛和长崎原子弹爆炸幸存者中,ALL、AML 和慢性粒细胞性白血病("慢粒")(CML)的发生率皆见增多。风险高低决定于放射剂量、时间分布和年龄。年龄较轻的病人短期内接受较大剂量辐射,风险亦较高。天然本底辐射(natural background radiation)较高的地区(常为氡所致),染色体畸变(chromosomal aberrations)发生较多,但急性白血病发生增多则非尽然如此。近来对电装置发出的极低频率的非电离性电磁场可能致白血病一事,引起关注。但这样的作用,即使存在影响也是很小的。

### 癌病毒

为了寻找白血病的病毒性病原因素,作过多方努力,终无所获,只有两种罕见白血病,与反录病毒(retroviruses)有关,即人类嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型(HTLV-Ⅰ),被认为是成人 T 细胞白血病的病原(第 372 章),这是一种有包膜的单纯 RNA 病毒。成人 T 细胞白血病是一种有地域性的白血病,见于日本东南部、加勒比地区和非洲。病毒可以由母亲向胎儿垂直传播,亦可由性接触或血制品而横向传播。HTLV-Ⅰ血清阳性过去美国罕见,但在多次接受输血和静脉吸毒者中,现已发现渐多。故对血制品筛检 HTLV-Ⅰ抗体,已列为美国血库的常规检测项目。另一人类反录病毒即 HTLV-Ⅱ,与 HTLV-Ⅰ有遗传学差异,已由数例类似多毛细胞性白血病(hairy cell leukemia)的综合征患者中分离到。但 HTLV-Ⅱ与恶性损害间的病原学联系仍未肯定。

### 遗传和先天性因素

同卵双胎一方如在 10 岁前患白血病,另一方以后发生白血病的概率是 1/5。有几种体细胞染色体非整倍性(aneuploidy)的综合征(第 380 章)如三体

性21(Down),三体性13(Patau),XXY(Klinefelter;第38章,第246章)等,AML发生率都增多。其他遗传性突变如21q22突变已发现与少数家族中AML发生增多有关。个别家族里,已从多个成员中发现同一类型的白血病。有几种与染色体不稳定性有关的常染色体隐性病变,常以急性白血病结束,如Bloom综合征、Fanconi贫血(第174章)、共济失调-毛细血管扩张征(taxia-telangiectasia)(第267章)等。

### 化学制品与药物

职业性大量接触苯和含苯化合物如煤油和四氯化碳,可以损害骨髓而以再生障碍性贫血、骨髓发育异常及AML等病变形式出现。白血病与吸烟的联系,近来亦有报道。

曾经接触过烷化剂如美法仑(melphalan)和亚硝基脲(nitrosoureas),发生AML的风险增加(第191章)。这些所谓继发性白血病,常以骨髓增生异常综合征(myelodysplatic syndrome)出现,常有5,7,8号染色体改变,但无特定形态学表现,一般在接触烷化剂后4~6年发生,药物接触多、时间长,发生率增加亦更多。长期接触表鬼臼毒素替尼泊苷(teniposide)和依托泊苷(etoposide),亦被确认为发生AML的危险因素。与接触表鬼臼毒素有关的继发性白血病,潜伏期短(1~2年),无骨髓增生异常期,有单核细胞性形态学特征,染色体异常见于11号染色体长臂(q23带)。近来报道急性早幼粒细胞性白血病(acute promyelocytic leukemia;APL)与过去曾以二氧哌嗪衍生物乙双吗啉(bimolan)治疗银屑病有关。

## 发生率

各种白血病的新病例发生率是每年10万人口中8~10例。4类白血病的相对发生率是:ALL("急淋")11%,CML("慢淋")29%,AML("急粒")46%,CML("慢粒")14%。美国所有癌症中,白血病约占3%。由于有些病例发病年龄轻,使得白血病的影响正在加剧。如ALL就是15岁以下儿童最常见癌症,也是居第二位的主要致死原因。ALL的发病高峰在2~10岁间,以后还有一增长较缓的第二高峰。AML发生率是随年龄增长而增加的,没有早期高峰。约半数AML发生在50岁以下病人。

## 病理生理

造成白血病性转化的确切分子机制尚未明了,但结果都是导致不成熟血细胞失去正常分化能力,投入无休止的增生。白血病的发生可能要经历多个步骤,很多病人的急性白血病,就是在原有骨髓发育异常性病变基础上发生的。它是一种单克隆病,即最终的白血病性病变是由单个细胞发展来的。恶性损害出现的分化水平不一,有些病例的AML,似乎是由正常造血干细胞那种分化度极低细胞发生的癌症,而红细胞、血小板和粒细胞前体都是癌克隆的产物。有些病例的AML则可能是由分化度较高细胞发生的,粒细胞和单核细胞皆由恶性细胞发育而来,但红细胞和血小板前体细胞则否。几乎所有ALL病例的粒细胞系皆非恶性,提示ALL时发生恶变的细胞,至少已部分分化。虽然白血病细胞大多是相对未分化,但循环中有些成熟细胞可能是恶性克隆的产物。

恶性克隆是压制正常造血活动而大肆扩充的。白血病时正常骨髓抑制机制复杂,很多病人骨髓细胞含量增多,全血细胞减少则可能是白血病细胞对正常骨髓前体细胞的机械性取代所致,至少是部分如此。但有些急性白血病患者全血细胞减少而骨髓细胞含量甚低,提示骨髓衰竭不只是骨髓空间被挤占,可能还与恶性细胞的释出物有关。

## 分类

急性白血病可以几种方法分类,包括形态学、细胞化学、细胞表面标志物、胞质标志物、细胞遗传学和癌基因表达等途径(表193-1,表193-2)。最重要的是要把AML与ALL区分开来,因为它们在临床表现、预后和治疗回应上都有很大不同。AML和ALL各亚类间也有一些重要区别。

### 形态学

AML时的白血病细胞直径12~20 μm,核染色质稀疏,有多个核仁,胞质常有嗜天青蓝颗粒。棒状小体(Auer rods)为细长梭状胞质包涵体,Wright-Giemsa染作红色,几乎可视为AML的确诊依据。法、美、英

**表 193-1**

**急性白血病的分类**

| 亚型 | 形态学 | 组织化学 | | | 单克隆反应 | 细胞遗传学异常 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 髓过氧化物酶 | 非特异性酯酶 | PAS | | |
| M0,急性未分化白血病 | 一致,分化度极低 | — | — | — | M0 ~ M5b 亚型约90%病例至少与以下一种抗粒细胞抗体反应: | 不一 |
| M1,急性粒细胞性白血病,低分化 | 分化极低,嗜苯胺蓝颗粒少 | +/- | +/- | - | | 不一 |
| M2,急性粒细胞性白血病,已分化 | 颗粒性原始细胞为主,有杆状小体 | +++ | +/- | + | 抗 CD13<br>抗 CD14 | 不一,包括 t(8;21) |
| M3,急性早幼粒细胞性白血病 | 早幼粒细胞颗粒过多 | +++ | + | + | 抗 CD33<br>抗 CD34 | t(15,7) |
| M4,急性粒-单核细胞性白血病 | 原粒及原单细胞皆可见到 | ++ | +++ | ++ | | 不一,包括倒位或缺失(16) |
| M4E | 类似M4,但有嗜酸性粒细胞 | | | | | |
| M5,急性单核细胞性白血病 | 原单细胞为主 | | | | | 不一,包括 11q23 异常 |
| M5a<br>M5b | a 型原单细胞 >80%<br>b 型早幼单 >20% | +/- | +++ | ++ | | |
| M6,急性红白血病 | 有幼红及巨红细胞前体 | - | - | ++ | 抗血型糖蛋白,抗血影蛋白 | 不一 |
| M7,急性巨核细胞性白血病 | 未分化原始细胞 | - | +/- | + | CD41,61 | 不一 |
| L1,急性淋巴细胞性白血病,儿童型 | 原始细胞小而一致,核仁不清 | - | - | +++ | 65%与抗 CD10(抗 CALLA)反应;20% | 不一,包括 t(9;22), |
| L2,急性淋巴细胞性白血病,成人型 | 核仁较大而不规整 | - | - | ++ | 与抗 CD5,3 或2反应(抗T细胞) | t(4;11),<br>t(1;9) |
| L3,Burkitt 样急性淋巴细胞性白血病 | 大而胞质高度嗜碱 | - | - | - | 抗表面免疫球蛋白,抗 CD19,抗 CD20 | t(8;14) |

PAS = 过碘酸(periodic acid-Schiff)。

(FAB)协作组根据形态学和组织化学表现,把 AML 分为 8 个亚型:M0、M1、M2、M3 表示粒系白血病细胞分化程度的提高;M4、M5 白血病有单核细胞系特征;M6 为红细胞系特征;M7 为急性巨核细胞性白血病。

ALL 的白血病细胞常比 AML 原始细胞小,颗粒亦相对缺乏,FAB 协作组把 ALL 分为 L1、L2、L3 3 个亚型,L1 的原始细胞大小一致,核染色质匀一,核仁不清晰,胞质稀少,颗粒殊少。L2 原始细胞较大,大小不一,可能有核仁。L3 原始细胞又极不同,核仁突显,胞质高度嗜碱而有空泡。世界卫生组织(WHO)为 AML 和 ALL 提出的分类方案是在一般形态学分类的基础上,增加分子和临床特征(表 193-2)。

## 细胞表面标志物

单克隆抗体与细胞表面抗原反应,已被用于急性白血病分类。与正常未成熟粒细胞抗原包括 CD13、CD14、CD33、CD34 等反应的抗体,与大多数 AML 病人原始细胞亦有反应。但 M6 和 M7 例外,它们的抗原只分别作用于红细胞和血小板系。粒细胞白血病的原始细胞也有 HLA-DR 抗原表达,但 T 细胞、B 细胞和其他淋巴细胞抗原一般则无。但也有约 10% ~ 20% 病人的 AML 原始细胞表达的抗原,一般只限 B 或 T 细胞系。AML 细胞表达淋巴细胞抗原,既不改变其自然病史,也不影响治疗回应。

根据细胞表面抗原表达,可将 ALL 分为几种类型。约 60% ALL 病人细胞表面表达的是 ALL 共同抗原(CALLA)。按 CALLA(CD10)为一糖蛋白,正常早期淋巴细胞及其他非造血组织偶亦有之。CALLA 阳性 ALL 被认为是早期前 B 细胞分化状态。约 20% CALLA 阳性 ALL 病人因有胞质内免疫球蛋白而名为"前 B 细胞性 ALL"(pre-B-cell ALL)。B 细胞 ALL 的特点则是细胞表面有免疫球蛋白,在 ALL 病例中不到 5%。约 20% ALL 病例为 T 细胞表型,抗原表达亦见于正常早期 T 细胞如 CD5、CD3 或 CD2。还有约 15% ALL 既无 CALLA 亦无 B/T 细胞标志物,称为"祖B细胞性ALL"(pro-B-ALL)。约25% ALL病人的

**表 193-2**

**世界卫生组织(WHO)对急性白血病的分类**

急性粒细胞性白血病(AML)
  AML 并有复发性细胞遗传学易位
    急性早幼粒细胞性白血病(AML 并有 t⟨15;17⟩⟨q22;q11-12⟩和变异型,PML/RAR-α)
    AML,骨髓有异常嗜酸性粒细胞(inv⟨16⟩,⟨p13q22⟩或 t⟨16,16⟩⟨p13;q11⟩,CBFβ/MYH11X)
    AML 并有 11q23(MLL)改变
  AML 并有多系发育异常
    先有骨髓增生异常综合征
    先无骨髓增生异常综合征
  AML 及骨髓增生异常综合征,治疗相关性
    烷化剂相关性
    表鬼臼毒素相关性(有些可能为淋巴型)
    其他类型
  未另分类的 AML
    分化低微的 AML
    未成熟 AML
    成熟 AML
    急性粒-单型白血病
    急性单核细胞性白血病
    急性红系白血病
    急性巨核细胞性白血病
    急性嗜碱性粒细胞性白血病
    急性全骨髓病及骨髓纤维化
急性二表型白血病
急性淋巴样白血病
  前 B 细胞急性成淋巴细胞性白血病(细胞遗传学亚类)
    t(9;22)(a34;q11);*BCR/ABL*
    t(v;11q23);MLL 重排
    t(1,19)(q23;p13)*E2A/PBX1*
    t(12,21)(p12;q22)*ETV/CBF-α*
  前 T 细胞急性成淋巴细胞性白血病
Burkitt 细胞白血病

白血病细胞还表达粒细胞抗原。历史上有这类抗原的病人预后较差,但现在在激烈治疗下,结局已相近似。

## 细胞遗传学和分子生物学

急性白血病患者染色体数量或结构大多都有异常改变,这些异常是克隆性的,几乎波及病人的所有恶性细胞;但它是获得性的,患者的正常细胞皆无此改变;改变还是"非随机性"的,因为很多 AML 病人都能发现特定改变,而与该病的形态学表现及临床亚型相关。这些异常改变可能是整个染色体的简单得、失,但更常见的则是染色体易位(translocation)、缺失(deletion)和倒位(inversion)。发生某一染色体改变的急性白血病患者,经过治疗取得完全缓解时,染色体异常即可消失,复发时又会出现。

AML 病人最常见的染色体改变是 8 号染色体的获得以及 7 号和 5 号染色体的全部或部分缺失。在约 7% ~12% 病例中,这些改变可以发生在染色体的任何部位,而与 AML 的特定形态学亚型无关,但更多见于继发性白血病者。7 号和 5 号染色体异常与预后不良有关,而 8 号染色体上的孤立性改变是不会改变整个预后的。现在还不能肯定这些改变是引起还是继发于白血病的。AML 病人还有另外两种染色体改变,即倒位(inv)(16)和易位(t)(18;21),干扰 DNA 转录,正常是由包括核心结构因子(core building factors;CBF)α 和 β 在内的蛋白复合体调节的。t(8;21)使得 21 号染色体上的 CBFα 亚单位与 8 号染色体上的 *ETO* 基因融合,而 inv(16)则使 16 号染色体 q 臂上 CBFβ 亚单位与 5p 臂上的 *MYH11* 基因融合(*CBFβ/MY11*)。两种"核心结合因子"(core bounding factor)AML 的特征都是治疗完全回应率高和长期存活率相对为好。但二者亦有不同处:t(8,21)正常与 FAB M2 相关,inv(16)则与一独特形态学亚型相关。M4 与嗜酸粒细胞异常有关。AML 的第三种易位是 t(15;17),涉及两个基因:*PML* 和 *RARα*(为 α-维甲酸受体编码),几皆与 APL 相关,它是 AML 的 M3 亚型。含 *PML/RARα* 融合基因的转基因小鼠,发生白血病的潜伏期长短不一。最后一组易位涉及的 *MLL* 基因位于染色体带 11q23。*MLL* 是肿瘤学中最滥交的癌基因配偶体(oncogene partner)之一,现已鉴定到 30 种以上融合配偶体。因接触表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)及拓扑异构酶Ⅱ(topoisomerase Ⅱ)抑制剂而发生的继发性白血病中,85% 都是 *MLL* 基因重排引起的。

除了这些能由常规细胞遗传学分析检出的改变外,近来从相当数量 AML 病例的恶性细胞中,又检出其他突变。其中很多都涉及信号转导途径(signal tronsduction pathways)的。20% ~40% AML 病例发现 FLT3 受体活化突变。这些突变可能是内部串联重复(internal tandem repeats)(15% ~30%),也可能是点突变(5% ~10%),常与治疗总体效应较差有关。FMS 像 FLT3 一样,也是酪氨酸激酶,此处突变约见于 10% ~20% AML 病例,而与信号转导有关的细胞蛋白 H-,K-或 N-ras 突变,则可见于 15% ~20%

AML病例。这些突变引人关注,不但是由于它们在预后上的重要意义,还因为它们可以成为开发新疗法的作用靶。

成人ALL最常见的细胞遗传学异常是费城(Ph)染色体[t(9,22)],由于易位,致使22号染色体上的*bcr*基因与9号染色体上*abl*酪氨酸激酶基因融合。易位似促使*abl*组成活化(constitutive activation),但此举又以何机制而与白血病的发生相关连的,则仍未明了。*bcr/abl*融合与ALL及AML都有相关性(第192章),二者相差只是*bcr*断点处小有不同。ALL时一般都有一较小的190-kd蛋白,而CML则为一较大的210-kd蛋白。约20%成人ALL和5%儿童ALL有t(9;22)异常,预后不良。儿童ALL最常见的易位是t(12;21),涉及基因*TEL*和*AML*1。像AML相关性易位t(8;21)和倒位inv(16)一样,t(12;21)估计也是由于CBF正常功能受到干扰,致使DNA转录异常而发生的。t(12;21)很难由常规细胞遗传学方法诊断,但分子学研究证明25%儿童和4%成人实出于此。其他有时见于B细胞性的异常还有t(8;14)和t(8;22),由此造成8号染色体上*myc*基因和14或22号染色体上免疫球蛋白增强子回应基因易位,改变涉及11q23。T细胞ALL时7号或14号染色体上T细胞受体增强子基因处常有改变。约20% ALL病人的白血病细胞都有获得染色体的特征,有时平均可达每个细胞50~60染色体之多。这些超二倍体白血病(hyperdiploid leukemia)化学治疗常收效良好。

## 临床表现

急性白血病的临床症状与体征,来自骨髓正常功能的减低和白血病细胞对正常脏器的人侵。多数病人诊断时已有贫血及由此所致疲惫、苍白和头痛,易感者还可发生心绞痛和心衰。血小板常减少,约1/3病例诊断时已有临床可见的出血症状,一般以淤点、淤斑、牙龈出血、鼻出血或出血形式出现。急性白血病患者诊断时粒细胞多已明显减少。因此约1/3AML和数量略少的ALL病人,初诊时已有明显或危及生命的感染发生,大多是细菌性的。

白血病细胞除抑制正常骨髓功能外,还能浸润正常脏器。ALL对正常脏器的浸润,一般比AML尤甚。故诊断时淋巴结及肝、脾肿大皆属常见。骨痛亦为一常见症状,特别是ALL的儿童,很多原先曾被认为是"幼年型类风湿性关节炎";骨痛的发生,据信是由于白血病细胞对骨膜的浸润,或为骨髓腔扩张所致。白血病细胞有时浸润皮肤,形成无痒感的隆起皮疹,是为"皮肤白血病"(leukemia cutis)。白血病细胞还可浸润软脑膜,引起白血病性脑膜炎,临床有头痛和恶心症状,进一步可能发生中枢神经系统(CNS)麻痹和惊厥发作。虽然诊断时已有CNS受累的不到5%,但CNS是复发的常见部位,特别是ALL复发;由于血脑屏障的存在,CNS治疗应有特殊考虑。睾丸受累亦常见于ALL,又是复发的常见部位。AML时白血病原始细胞聚集形成的损害,即所谓绿色瘤(chloroma)或原粒细胞瘤(myeloblastoma)儿可见于任何软组织,为增长迅速的橡胶样肿块。

有些临床症状对白血病的特定亚型有提示作用。如APL(M3)病人常有亚临床性或临床表现明显的弥散性血管内凝血(DIC)(第162章),系白血病细胞死亡时,释出组织凝血酶(tissue thromboplastins)所致。急性单核细胞性或粒细胞-单核细胞性白血病,是最易波及髓外的AML形式。M6白血病的前驱期常较长。T细胞性ALL病人常有纵隔肿块。

## 实验室检查

末梢血细胞计数改变,往往是急性白血病初见端倪的实验室检查项目。多数患者都有贫血,而且一般至少都有轻度的血小板减少,约1/4病人为重度减少(血小板<20 000/μL)。虽然诊断时多数病人已有粒细胞减少,但末梢血中白细胞总数差异较大,约25%病人白细胞计数极高(>50 000/μL),约50%病例的白细胞数在5000~50 000之间,另约25%病例则为白细胞计数减少(<5000/μL)。多数病例末梢血中皆有原始细胞,但有些病人原始细胞百分数可能极低,甚至缺如。

急性白血病诊断一般是由骨髓穿刺和活检作出的,通常皆在髂后上嵴处进行。骨髓穿刺和活检取样,一般细胞含量皆高,原始细胞居30%~100%,骨髓大部已为其据有(彩页11图193-1,彩页11图193-2)。有时除原始细胞浸润外,还可见到其他改变,如

骨髓纤维化(M7 AML尤多)及骨髓坏死等。

凝血酶原时间(prothrombin time)和部分凝血激酶时间(partial thromboplastin time)有时延长。APL时纤维蛋白原减少和DIC征亦甚常见。其他常见实验室改变如高尿酸血症(特别是ALL时)和血清乳酸脱氢酶增加。在细胞更新和死亡率甚高的情况下(如ALL-L3),诊断时还可能见到肿瘤崩解综合征(tumor lysis syndrome)现象,如血钙减低、血钾增高、血中磷酸盐和尿酸增高、肾功能障碍等。此征以初治不久时发生较多,如不矫治,患者可能迅速死亡。

## 鉴别诊断

急性白血病的诊断往往是一目了然的,但有时亦可较为困难。白血病和再生障碍性贫血(第174章)都可表现为末梢全血细胞减少,但由骨髓再生不良及无原始细胞,一般即可识别再生障碍性贫血。个别病人可由骨髓细胞含量少和克隆性细胞遗传学改变而诊断为骨髓发育不良或低细胞性白血病(hypocellular leukemia)。除白血病外,还有很多病变末梢血中亦可有不成熟细胞出现。其他小圆细胞肿瘤虽亦可浸润骨髓,有时也像白血病,但检查免疫学标志物应能作出鉴别。感染(如结核)所致类白血病反应(leukemoid reaction)时,虽有大量幼稚粒细胞涌入血流,但其骨髓和末梢血中原始细胞数绝不会达到30%(第163章)。传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis)(第371章)和其他病毒病有时亦可类似ALL,特别是末梢血中出现大量非典型淋巴细胞,同时又伴有免疫性血小板减少或溶血性贫血时。

## 治疗

由于有效联合化疗的推出和骨髓移植的进展,很多急性白血病人已能获得治愈。但这些治疗措施都很复杂,因此最好是在拥有适当支持条件和治疗白血病经验丰富的医疗中心接受治疗。由于白血病发展迅速,因此确诊后应尽快开始特异性抗白血病治疗,一般应在40小时内启动治疗。但在治疗前,如有出血和感染,应先尽可能加以控制。预防尿酸性肾病,患者应注意充分饮水,并口服别嘌呤醇(allopurinol)100~200 mg每日3次。诊断白血病,一般都会对病人及其家属带来深重的心理压力和震撼。因此除了要稳定病人的血液和代谢,至少还应就白血病的诊断意义和治疗效果,在治疗前至少安排一次与病人及家属的正式交谈。

### 急症处理

有时病人有一些可治性紧急情况,应在特异性抗白血病治疗开始前,及时给予关注。严重出血一般都是血小板减少所致,可输入血小板矫治(第165章)。待血小板减少性出血停止后,可能仍须继续预防性输入血小板,务使血小板计数保持在20 000/μL以上。有些病人出现DIC征象,一般在是诊断M3 AML时出现的。如活动性出血系DIC所致(第179章),小剂量静注肝素(50 U/kg)6小时1次,常有效益。输入血小板及新鲜冷藏血浆(或冷沉淀物),使血小板保持在50 000/μL以上,纤维蛋白原在100 mg/dL以上,直至DIC消失。虽有DIC的检验证据但临床并无活动性出血的病人,是否应预防性应用肝素,往往是一个难以回答的问题。发热、粒细胞减少病人应做血培养,不待培养回报,即应设定感染并立即开始广谱抗生素治疗(第163,298章)。最好在化疗开始就使感染得到控制,如果病人尚有适量粒细胞的话。但病人往往是在几无粒细胞的情况下感染的,这种情况下推迟化疗没有何好处。血中原始细胞计数极高(>150 000/μL)的病人,可能出现由于大量不成熟细胞对血流影响而产生的症状。白细胞淤积(leukostasis)可以引起血管损伤和局部出血;这种情况如果发生在CNS,后果可能就是致命性的。白细胞提取(leukapheresis)、立即全脑照射(600 cGy一剂给予)和应用羟基脲(3 $g/m^2$ 口服2~3日),一般即可防止这种并发症的发生。白细胞计数极高的病人,还可由于血清尿酸水平激增而继发尿毒症和尿闭(anuria),肾小管内即可产生晶体。充分给水,乙酰唑胺(acetazolamide)(500 mg/d)碱化尿液,并以别嘌呤醇防止尿酸产生,可使肾功能改善。如以上处理皆无效验,患者仍处尿毒症中,应在化疗启动前,先做透析。

### 急性淋巴细胞性白血病的治疗

一俟患者情况稳定,应尽快开始抗白血病治疗。ALL起始治疗可分为3期:诱导缓解,缓解后治疗,

CNS 预防。

### 诱导缓解

初期治疗目的应为诱导完全缓解，通常这是指使白血病性原始细胞减少到不复检出的程度，骨髓功能恢复正常。诱导缓解（remission induction）已有多种联合化疗方案可供选用，其中都含长春新碱和泼尼松，且大多加用 L-天冬酰胺酶和（或）阿霉素，持续 3 ~4 周。经此治疗，90% 儿童和 75% 成人病例可获完全缓解。由于长春新碱、泼尼松和天冬酰胺酶对正常骨髓前体细胞相对无毒性，故经过相对为短的一段骨髓抑制后，病情即常进入完全缓解。未能获得完全缓解，一般是由于白血病细胞对所用药物的抗拒性，或为感染发展所致。二者发生儿率殆约相等。

### 缓解后化疗

诱导完全缓解后，如不作进一步治疗，几乎所有病例都会复发，且大多不出数月即会如此。因此缓解后尚须继续治疗。完全缓解后的化疗，可以不同配伍、剂量和用药方案进行。所谓**巩固化疗**（consolidation chemotherapy）一般是指仍以初期诱导的类似剂量，短程续治，故须再次住院。一般是试图选择与诱导初期缓解时不同的药物，进行巩固。以 ALL 而言，这样的药物如大剂量甲氨蝶呤、环磷酰胺、阿糖胞苷等。维持疗法则是可在门诊每日或每周长期服用的小剂量化疗药物。最常用于 ALL 维持治疗的方案是每日一次的 6-巯嘌呤和每周或两周一次的甲氨蝶呤。维持化疗持续多久为宜，尚无所知，一般是持续 2 ~3 年。总之对 ALL 的最佳化疗应包括巩固和维持两段。

### 中枢神经系统的预防

大多数化疗药物，无论静注还是口服，都不能充分进入 CNS，因此除非采取特殊措施，此处即为复发常见部位。有效防治方案包括单独氨甲蝶呤鞘内注射，或再佐以颅骨照射 2400 cGy，或颅脊轴照射 2400 cGy。

### 初次化疗后的预后

很多因素都能提示 ALL 的预后，其中最重要的是年龄、诊断时白细胞计数和细胞遗传学情况等项。在现有治疗条件下，50% ~70% 儿童和 25% ~45% 成人初治获得完全缓解后，仍可保持完全缓解 5 年以上，因此这些人可能已获治愈。无论儿童和成人，诊断时白细胞计数低，都预示结局良好，反之则为预后不良。Ph 阳性白血病，t(4;11) 或 t(1;19)，预后不良；以t(8;14) 出现的 L3 成熟 B 细胞型 ALL，也是如此。因此这些病人初获缓解时，更多进行骨髓移植的治疗。

### ALL 复发的治疗

多数复发都在诊断后 2 年内发生，最常发生在骨髓。有时复发亦可首先出现在髓外如 CNS 及睾丸等处。髓外复发一般很快即继以系统（骨髓）复发，故应考虑为系统复发的组成部分。采用与初期诱导相似的化疗方案，50% ~70% 病例至少可获短程再次缓解。少数初治缓解持续 2 年以上的病人，可由补救化疗（salvage chemotherapy）获得治愈。如复发初见于 CNS 或睾丸，除系统复治外，尚须对该二处另作特异治疗。复发性 Ph 阳性 ALL 病人对 ST1571 治疗回应虽剧，但为时短暂。由于白血病复发的化疗复治预后甚差，故现在一般皆主张骨髓移植。

### 骨髓移植

初期化疗未获缓解或已获完全缓解后又复发的 ALL 病人，大剂量化疗后继以 HLA 相同的同胞手足骨髓移植（第 166 章），可使 20% ~40% 病例获得治愈。影响移植疗效的主要制约是移植物抗宿主病、间质性肺炎和复发。如无 HLA 相同的同胞手足，亦可选择部分相配的家族成员，HLA 相配的非亲缘供体，以及在缓解期间取得的自体骨髓（取得后应先经体外处理，清除污染的瘤细胞后再为贮藏）。但无论是自体骨髓移植还是其他途径的移植，效果都不如配试合适的家族成员同种移植。

## 急性粒细胞性白血病的治疗

### 诱导缓解

蒽环素类药物（柔红霉素〈daunomycin〉或伊达比星〈idarubicin〉）与阿糖胞苷（cytarabine）联合治疗，可

使60% ~80% AML病人完全缓解。但这些药物用到能取得完全缓解的剂量后,骨髓也会遭致深重的抑制。未能获得完全缓解,一般都是由于耐药性或已发生致死性骨髓抑制并发症。

### 缓解后治疗

以常规剂量柔红霉素和阿糖胞苷、大剂量阿糖胞苷或其他药物反复疗程的严格巩固性化疗,可以延长平均缓解时间,提高长期无病存活机会。迄今报道的最佳化疗结果,一般都是阿糖胞苷反复治疗的结果。与ALL时的情况不同,激烈巩固疗法后继以小剂量维持治疗,收益有限。AML的复发,发生在CNS的较少,约只见于10%病例,且以M4、M5型最多。亦无证据表明CNS预防可使AML的无病总存活时间提高。

### 初次化疗后的预后

获得完全缓解的病例中,约20% ~40%可以保持完全缓解5年以上,提示可能已获治愈。像ALL一样,诊断时年龄较轻、白细胞计数较低的病例,预后较好。以某些染色体异常出现的病人,特别是t(8;21),t(15;17),inv(16)型改变,预后较好;而以5q⁻,-7,11q23,inv(3)或t(6;9)出现的则预后较差。发病前先有白血病前期(pre-leukemic phase)再转人急性白血病以及因接触烷化剂或辐射而继发白血病的患者,化疗收效不佳。表达多耐药性基因1(*MDR* 1)亦为结局不良的朕兆。

### 急性粒细胞性白血病复发的治疗

初次化疗后AML复发的病人,以柔红霉素-阿糖胞苷联合复治或以大剂量阿糖胞苷复治,约50%病例可望获得再次缓解。年龄较大的病人,吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin)治疗可能有益,这是一种抗体定向治疗。遗憾的是这样取得的缓解常很短暂,一线化疗后复发病例,再经补救性化疗得以治愈者,亦为数寥寥。

### 急性早幼粒细胞性白血病的治疗

近来的研究证明:应用全反式维甲酸(ATRA),至少可使80% APL病人获得完全缓解。[●]经本品治疗,凝血障碍可在数日内矫正,但要取得完全缓解,可能须经2~3月治疗。ATRA是通过诱导白血病细胞分化而收效的。本品治疗APL的一项独特毒性,即引起白细胞极度增多(hyperleukocytosis)合并呼吸窘迫和肺浸润。暂停ATRA加用皮质类固醇,可使此症缓解。但如单用ATRA治疗APL,则停药后势将复发,提示ATRA应与它药合用或继以其他治疗。近来完成的一份大系列随机研究发现:对APL的最佳疗效是以ATRA与含蒽环素的诱导疗法联合应用,而且要在维持疗法时加用ATRA。[●]

### 骨髓移植

AML病人如初治未获缓解,或化疗后又告复发,则以HLA相同的同胞手足为供体进行骨髓移植(第166章),是争取治愈的最佳途径。已有末期病变的患者,经此处治,约15%病例可望获救。更早移植,收效更好:如在初次复发或二次缓解时做骨髓移植,约30%病例可望治愈;如初次缓解时即做骨髓移植,约50% ~60%病例可望治愈。有几份研究曾就同种骨髓移植与化疗对初次缓解AML病人的结果,进行前瞻性比较。所有研究都支持移植,但不是所有研究都能提供有统计学意义的差别。近来对初经复发的AML病人,首选移植治疗;获得初次缓解的病人,也应高度考虑骨髓移植。同种移植的主要制约因素是移植物抗宿主病(graft-versus-host disease)、间质性肺炎和病情复发。由于移植物抗宿主病随年龄增长而增加,因此多数医疗中心都把移植限于55岁以下病人。无适合手足提供骨髓时,亦可做自体移植。近来完成的一项随机研究证明:巩固性化疗后应用自体骨髓移植,可使初次缓解中AML病人的无病存活期和总存活率明显提高,[●]但如以此代替激烈的巩固化疗,则无效益。[●]

## 支持疗法

急性白血病特别是AML的治疗,要注意多种并发症,其中最严重也是最常见的即感染和出血。在诱导和巩固性化疗后的粒细胞减少期,多数病人都有热度,约50%病例可以查出细菌感染。最常分离到的微生物,各医疗中心稍有差异,但一般皆以革兰阳性

细菌如表皮葡萄球菌和革兰阴性肠道细菌如铜绿假单胞菌、大肠杆菌、克雷伯杆菌或气杆菌等最易分离到。即使未发现发热病原,亦应认为感染,发热和中性粒细胞缺乏病人都应立即给予广谱抗生素(第163章,第298章)。常用的抗生素组合如头孢菌素加一种半合成青霉素或半合成青霉素加一种氨基糖苷。抗生素一旦启用,就应持续到粒细胞数恢复,即使先已退烧。如虽经适当抗生素治疗,已确诊的细菌感染仍未清除,医生应考虑撤除留置导管,输入粒细胞。选用适当药物如环丙沙星(ciprofloxacin)或复方新诺明(SMZ-TMP)加多黏菌素E(colistin),为胃肠选择性清除污染,有可能减少细菌感染的发生。采用严厉的保护性环境(protective environments)也能减少感染,但此举费用高昂,对总存活率亦无何影响。

接受广谱抗生素的病人,往往先已有过一段无热期,后又再次发热。这样的病人应作周密检查,并须高度警惕真菌感染。粒细胞减少病人接受广谱抗生素期间发热并持续1周以上,应想到真菌感染并以两性霉素(amphotericin)进行经验性治疗。预防性应用氟康唑(fluconazole)可使侵袭性念珠菌感染的发生率减少,但对总存活率则无何改变。

除粒细胞减少外。因白血病而接受诱导化疗的病人,细胞与体液免疫亦有缺陷,至少是暂时性的,故可能发生其他免疫抑制状态时的常见感染,包括卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)感染和多种病毒感染。预防性应用复方新诺明(TMP-SMZ),即可防止卡氏肺囊虫感染。预防巨细胞病毒(CMV)感染,须对CMV血清阴性病人,坚持只用CMV血清阴性的血制品,以事防范(第370章)。已有黏膜炎者,常合并单纯疱疹(第369章),阿昔洛韦(acyclovir)治疗即可收效。本品还可用于播散性水痘-带状疱疹病毒感染(第367章)。

化疗结束后,迅速给予粒系生长因子(粒细胞或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子;第159章),可使严重骨髓抑制期平均缩短约4日。多数研究还指出:由于恢复加快,发热天数缩短,抗生素的应用也会减少,但在总有效率及存活期上,则未见有何改善和提高。

血小板计数提示是否要输入血小板,这已成为近来的一个争议话题。传统作法是输入随机供体的血小板,使血小板计数保持在20 000/μL以上,但近来证明:无活动性出血病人,保持在10 000/μL以上也是安全可行的。约30%~50%病人终将发生同种免疫而需应用HLA相适血小板(第165章)。有时血制品中的细胞(可能为T细胞)随同进入免疫功能抑制的白血病患者体内,引起移植物抗宿主反应。这种输入性移植物抗宿主病表现为皮疹、低烧、肝功能试验异常、血细胞计数减少等。一切血制品输入前,先做放射处理(至少1500 cGy),即可防止此症的发生。

## A 级论证文献


❶Tallman MS, Anderson JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med, 1997, 337:1021-1028.
全反式维甲酸治疗早幼粒细胞性白血病,可使80%以上病例获得完全缓解。

❷Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, et al. for the UK Medical Research Council Adult and Children's Leukemias Working Parties: Randomized comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first remission: Results of MRC AML 10 trial. Lancet, 1998, 351:700-708.
急性粒细胞性白血病首次缓解期间,巩固性化疗后加用自体骨髓移植,随机对比表明可使病人无病存活期及总存活期明显增加。

❸Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogenic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. N Engl J Med, 1998, 339:1649-1656.
急性粒细胞性白血病初次缓解期间化疗与自体(同种)骨髓移植治疗的比较。


## 推荐阅读


Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): Analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. Blood, 2001, 98:1312-1320.

细胞遗传学分类在急性粒细胞性白血病治疗结局的影响(本文是对进入英国医学研究委员会AML组1065例的资料分析)。

Staudt LM. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. N Engl J Med, 2003, 1777 – 1785.

基因表达为深入了解白血病和淋巴瘤提供了新的途径。

Tallman M, Nabhan C, Feusner J, et al. Acute promyelocytic leukemia: Evolving therapeutic strategies. Blood, 2002, 99:759 – 767.

有关急性早幼粒细胞性白血病治疗对策的最新进展。着重讨论与临床相关的问题。

Verma A, Stock W. Management of adult acute lymphoblastic leukemia: Moving toward a risk-adapted approach. Curr Opin Oncol, 2001, 13:14 – 20.

复习成人急性淋巴细胞白血病,并从风险评估出发,讨论预后因素和当前治疗。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,范懿 校)

# 第 194 章

# HODGKIN 病

Carol S. Portlock
Joachim Yahalom

Hodgkin 病是一种明确为恶性的淋巴系统疾病，主要影响淋巴结，它是成功评估现代肿瘤学概念的一个范例。对 Hodgkin 病的处理提供了一项多学科的挑战，从准确地诊断到综合地分期评估以及推荐合适的治疗。尤为重要的是医学与放射肿瘤学家之间的合作，因为治疗常常涉及到联合化疗或放疗策略，而单一用药程式的选择可能会影响假如出现复发时的进一步治疗。这些复杂性使得该病最好由工作在大医学中心的实验性多学科小组治疗。

## 流行病学和病因学

在美国，每年大约诊断出 7500 例新的 Hodgkin 病病例。与非 Hodgkin 型淋巴瘤的发生率正在升高相反，Hodgkin 病的年发病率在过去的几十年中保持稳定。在发达的西方国家，该病的发病率与年龄的关系呈现双峰(bimodal)，最高峰出现在年届三旬时，较小的峰出现在 50 岁以后。由于病理分类的进步，最初诊断为 Hodgkin 病的许多年龄较大的病例，后来证明为非 Hodgkin 型淋巴瘤，因此第二高峰正在下降。Hodgkin 病在男性中较为常见(比例为 1.3:1.0)而在非洲裔美国人中不太常见。

遗传学因素似乎影响着疾病的表现。性别相同的同胞发生该病的危险性要高 10 倍；假如孪生同胞中有一人患有 Hodgkin 病，单卵双生同胞(monozygotic)的危险性比二卵双生(dizygotic twins)者高 99 倍。父母 - 儿童组合的发病比配偶组合更为常见，这也许能够反映出童年或青少年早期感染或环境因素的影响。生长在同胞少或独门独院中的人以及排行大和玩伴少的人发生 Hodgkin 病的危险性较高。临床传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis)的发病率也与这些因素有关：事实上，传染性单核细胞增多症仅在童年早期以后才能在临床上发现。某些人认为特定年龄的病毒感染以及宿主的环境可能诱发了恶性转变。在一个短时期内，因为有群集的报道，曾经认为 Hodgkin 病可能是触染性的，但这种担忧已得到有效地消除。

有关 Hodgkin 病的发病率在感染了人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的病人中升高的问题，目前还没有结论性的研究。HIV 阳性病人中的 Hodgkin 病，与疾病的晚期以及不良的治疗结局相关。

在有传染性单核细胞增多症既往史的病人中发现 Hodgkin 病的发病率有小幅升高。也许更重要的是，在 Hodgkin 病患者中具有高滴度抗 Epstein-Barr 病毒(EBV)病毒衣壳抗原抗体的比例比预期的大。此外，发现 EBV 活性的增强先于 Hodgkin 病的发展。许多不同的技术已经证实，50% 或更多的 Hodgkin 病活检标本中含有 EBV 基因组，EBV 核酸集中于 Reed-Sternberg 细胞及其变体，被感染的细胞属单克隆性。这些资料提示，EBV 自身或与其他致癌物一起，可能对 Hodgkin 氏病的发病机制起着直接的作用。另一方面，EBV 可能仅仅是宿主的免疫系统受到更为严重的根本破坏的标志。Hodgkin 病可能代表了最后一个常见的对多种多样的病理学进程的反应，例如，病毒性感染、环境或职业接触(例如木材加工)，以及由遗传决定的宿主反应。

## 病理学

Hodgkin 病的诊断需要对经过恰当处理的淋巴结标本作出专业的血液病理学解释。Reed-Sternberg

(R-S)细胞是诊断性肿瘤细胞,必须在淋巴细胞、嗜酸性粒细胞以及组织细胞的适当细胞内环境中将它分辨出来。Hodgkin 病在病理学方面是独特的,因为肿瘤细胞占细胞总体的少数(0.1% ~10%),与之相反,正常的炎性细胞则是主要的细胞成分。因此,有些时候可能难以分辨诊断性 R-S 细胞。另外,其他淋巴细胞增殖可能会产生与 R-S 细胞相似的细胞。R-S 细胞的特点是细胞大,并具有典型的双核结构,核仁大且呈嗜酸性。恶性 Hodgkin 细胞也可能是单核细胞性的。98% 以上病例的肿瘤性 Hodgkin R-S 细胞源出生发中心(germinal center)分化期成熟 B 细胞。极少数病例来自外周 T 细胞。在遗传学方面,R-S 细胞为超二倍体(hyperdiploid),不伴有复发核型的异常。据认为,两种抗原的标记提供了诊断的信息:CD30 和 CD15。这些标记位于 R-S 细胞或它们的变体上而不在背景的炎性细胞上。

在世界卫生组织(WHO)分类中,Hodgkin 病被称为 Hodgkin 淋巴瘤(以强调它的克隆性 B 细胞起源),包含两个主要组织学亚型,即以结节性淋巴细胞为主的 Hodgkin 淋巴瘤和经典型 Hodgkin 淋巴瘤。后者的亚类是结节性硬化,淋巴细胞丰富性,混合性细胞构成,淋巴细胞匮乏性等。亚型是根据 R-S 细胞数量、外观、免疫染色特征以及背景环境划分的。淋巴细胞结节性突显的 Hodgkin 病(nodular lymphocytic-predominant Hodgkin's disease; NLPHD)是 Hodgkin 病的罕见形式(5% 病例),能鉴定到的恶性细胞可能很少。恶性细胞称为 L&H 细胞即爆米花细胞(popcorn cells),为淋巴细胞性或组织细胞性 R-S 细胞变异型。NLPHD 时的恶性细胞源出中心胚体(centroblast)分化期的生发中心 B 细胞。L&H 细胞为 CD20, CD45, CD79a, BCL6 等阳性,但无 CD30 及 CD15。细胞背景主要是以结节性(有时为弥漫性)出现的淋巴细胞,可能误作低度非 Hodgkin 型淋巴瘤。临床上 NLPHD 更多局限于外周淋巴结,偶亦累及纵隔和脾。NLPHD 单由限定野照射(limied-field radiation)一般即能收效,虽偶有后期复发(临床表现类似低度淋巴瘤),但总体预后仍极佳。

经典性 Hodgkin 淋巴瘤中,最常见的亚类是结节性硬化(nodular sclerosis)(70% 病例),常累及青年妇女,早期即以膈上损害出现,并常累及纵隔。R-S 细胞的数目比 NLPHD 多,有时也发现它们以簇集的形式存在。鉴别的特征是存在着胶原的宽双折射带,它将细胞分隔成肉眼可见的结节。肿瘤包含有大量 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞以及组织细胞。R-S 细胞的胞质有时在甲醛固定时收缩,如坐陷窝,故称陷窝细胞(lacunar cells)。硬化并不是仅限于 Hodgkin 病的诊断性特征;它也可以出现在非 Hodgkin 型淋巴瘤中,特别是累及纵隔或腹膜后的淋巴瘤。病理上鉴别诊断最难的是结节性硬化和退行发育的大细胞淋巴瘤。两种疾病都可能包含有硬化、大的双核巨细胞以及 T 淋巴细胞浸润。退行性大细胞性淋巴瘤(第 195 章)是一种非 Hodgkin 型淋巴瘤,其中的大和小细胞都是恶性的。在这样的淋巴瘤中,R-S 样细胞为 CD30 或 Ber H-2 阳性,但 CD15 为阴性。ALK 蛋白免疫染色,发现 NPM/ALK 基因重排,或检出 T 细胞受体,对大细胞性淋巴瘤都有诊断意义。准确的病理学诊断至关重要,因为两种疾病都常常累及相同的年轻女性人群,并且都表现为大的纵隔肿块,但治疗和预后却可能明显不同。

混合细胞型(mixed-cellularity)是排在第二位的最常见组织学类型。它往往在男性中被诊断出来,通常表现为广泛的淋巴结病或结外部位的疾病,并产生相关的全身性症状。常常发现 R-S 细胞且缺乏胶原带,尽管可能存在着细小的网状纤维变性。细胞的背景包含淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和组织细胞。

淋巴细胞丰厚性 Hodgkin 病约见于 5% 病例。有典型 R-S 细胞,背景为结节性(最常见)或弥漫性淋巴细胞(大多为小淋巴细胞)。通常只累及外周淋巴结,预后极佳(与 NLPHD 相似)。

淋巴细胞匮乏型(lymphocyte-depletion)是一种少见的病症,特别是通过抗原标记研究已经证实,许多这样的病例过去被误诊,现在应划分为非 Hodgkin 型淋巴瘤。R-S 细胞很多且可能是多形的,细胞的背景稀疏,并可能出现弥漫的纤维变性和坏死。这可能是与 HIV 感染有关的组织学亚型,在老年人和欠发达国家中最常诊断出这种疾病。作出诊断时,受累的病人通常已属晚期,有结外受累,出现侵袭性的临床过程并且预后不良。

作为一项一般规则,结外组织中的发现不应用于 Hodgkin 病的诊断,除非确已鉴定到 R-S 细胞。结外部位可能含有非干酪性肉芽肿,它既不能作为 Hodgkin 病的诊断依据,也不是活动性疾病的指征。更确切地说,肉芽肿似乎是 Hodgkin 病的一种非特异性发现而且可能表示预后较好。

## 鉴别诊断

Hodgkin 病是一种以淋巴结为基础的恶性肿瘤,

并且其特征是在可以预见的临床部位包含有淋巴结病。80%以上的病人在膈以上存在着淋巴结病，常常累及前纵隔；淋巴结病局限于膈以下区域的病人不到10%~20%。因此，鉴别诊断通常不是广泛的淋巴结病，而更为常见的是在特定部位的区域性淋巴结病。

## 纵隔的表现

Hodgkin病常常影响前纵隔，而且这可能是唯一受累的部位。在该部位(第95章)，鉴别诊断局限于肿瘤包括Hodgkin病、侵袭性非Hodgkin型淋巴瘤、生殖细胞肿瘤(第206章)、胸腺瘤(第464章)、感染(结核；第341章)以及结节病(sarcoidosis；第91章)。当累及纵隔结构时Hodgkin病极为平静。直到肿块可能变得很大时病人才会感觉到症状，例如咳嗽、哮鸣、胸部不适或紧。与侵袭性非Hodgkin型淋巴瘤或其他肿瘤不同，Hodgkin病很少引起上腔静脉阻塞、膈神经受累并伴有膈麻痹，或者压迫喉神经以及声音嘶哑。由于Hodgkin病压迫气管，患有大纵隔肿块病人最常见的主诉是咳嗽或呼吸急促，当仰卧时这些症状加剧，但当坐直时症状得到缓解。

## 区域性淋巴结的表现

颈、锁骨上、腋窝或者不常见的腹股沟淋巴结病可能是初始的主诉。诊断时不太可能因Hodgkin病累及的淋巴结包括位于Waldeyer扁桃体环内，以及位于耳前、枕骨、肱骨内上髁、纵隔后、肠系膜和腘等淋巴结。假如这些区域受到了任何累及，则更有可能是发生在非Hodgkin型淋巴瘤中。此外，腹膜后的淋巴结病很少作为Hodgkin病的唯一部位发生，而是与其他膈上的表现和(或)腹股沟的淋巴结病同时存在。许多状况可以引发区域性淋巴结病，包括伴有反应性淋巴结病的感染(特别常见于颈和腹股沟淋巴结的分布范围)；肿瘤(例如原发于头部和颈部、肺或甲状腺、乳房、直肠)；和自身免疫疾病。重要的是要牢记淋巴瘤患者可能会发生重叠的区域反应性淋巴结病，这类疾病通过一个疗程的抗生素治疗可能获得部分改善，但如仍有淋巴结肿大持续存在，就有必要对它作进一步的研究。

## 全身淋巴结的表现

播散性淋巴结病在Hodgkin病中并不常见。当出现时，它通常与全身的症状相关而且常常有结外受累。这一表现相当罕见，必须考虑其他引发广泛性淋巴结病的原因：感染(病毒性、细菌性、真菌性、分枝杆菌性)、自身免疫疾病、与HIV有关的淋巴结病和非Hodgkin型淋巴瘤。

## 结外受累

Hodgkin病可以通过直接侵袭或通过血源性传播累及结外组织(extranodal tissues)，前者即所谓E-病损，后者则为Ⅳ期病变。除非与HIV相关，仅有孤立的结外表现(例如皮肤的结节或累及胃)而没有涉及到淋巴结，通常表示一种非Hodgkin型淋巴瘤。当怀疑结外受累时，必须还要考虑病人在患有区域性Hodgkin病的同时伴发感染的可能性。这样的例子包括，出现大的纵隔受累的病人会产生气管或支气管压缩，同时还会发生阻塞性肺炎。

提示Hodgkin病以外其他诊断的结外受累部位包括：脑膜、脑实质受累、鼻窦、未涉及纵隔淋巴结增大的肺损伤、胃肠道损害、腹水或肠系膜的结节性疾病以及泌尿生殖系的组织(肾脏、膀胱、睾丸或卵巢)。所有这些区域都更易受累于非Hodgkin型淋巴瘤、其他肿瘤或感染性损害。

## HODGKIN 病的全身临床表现

偶尔，病人会由于全身性的不适或发现而引起注意。这些发现包括：慢性瘙痒，它可能会很剧烈并产生毁坏性的表皮脱落；全身性“B”症状包括发热、盗汗或体重减轻；饮酒时淋巴结疼痛；血象异常，例如中性粒细胞增多(第163章)，嗜酸性粒细胞增多(第184章)或血小板增多(第183章)；或很少发生的高钙血症(第260章)、肾病综合征(第119章)或伴有骨髓纤维化的全血细胞减少(第174章)和脾肿大。

# 分期

Hodgkin病诊断后的下一个步骤是分期。根据肿瘤的范围对其进行分类。有关Hodgkin病累及淋巴结和结外组织的精确定义是根据标准的分期分类系统制定的，它对于选择合适的治疗至关重要。疾病范围的详细记录也为评估治疗的反应以及监测可能

出现的复发提供了基础。必须准确地描绘疾病的部位以便设计放疗的区域。采用标准的分期系统还可以对不同临床试验中的治疗结果进行比较。

自从1971年以来,安阿伯(Ann Arbor)分期分类法一直作为Hodgkin病患者决定治疗的基础。它原来是为了将可能从延伸野放疗(extended-field radiation therapy)中获益的病人与需要接受全身化疗的病人区分开来而设计的。该分期系统是一种解剖学的分期系统并且描述了肿瘤的部位与膈膜之间的关系(图194-1)。在英格兰科兹沃尔兹(Cotsworlds, England)会议上对安阿伯分期分类法进行了修订,以体现肿瘤体积的重要性(表194-1)。

分期是根据受累部位的数目确定的,无论膈膜两侧的淋巴结是否受累,无论这种牵连是否很大(特别是在纵隔中),无论是否涉及到结外部位受累(E部位)或弥漫性结外疾病,另外,无论是否有典型的全身症状(B症状)出现(表194-2)。过去分期包括两方面情况:临床分期(clinical staging, CS)是指仅仅通过初步的活检、询问病史和体格检查以及放射照相获得的信息;病理学分期则是通过对可能受累的部位进行更为广泛的手术评估,例如手术分期的剖腹术以及脾切除术。由于剖腹分期的手术已不再做,因此现在是根据临床情况进行分期,除非已有手术标本得到(不是由于分期的需要而取得的)。

安阿伯分期系统虽仍在普遍应用,但Ⅰ、Ⅱ期通常都已并为"早期"类,Ⅲ、Ⅳ期并为"晚期"类。更重

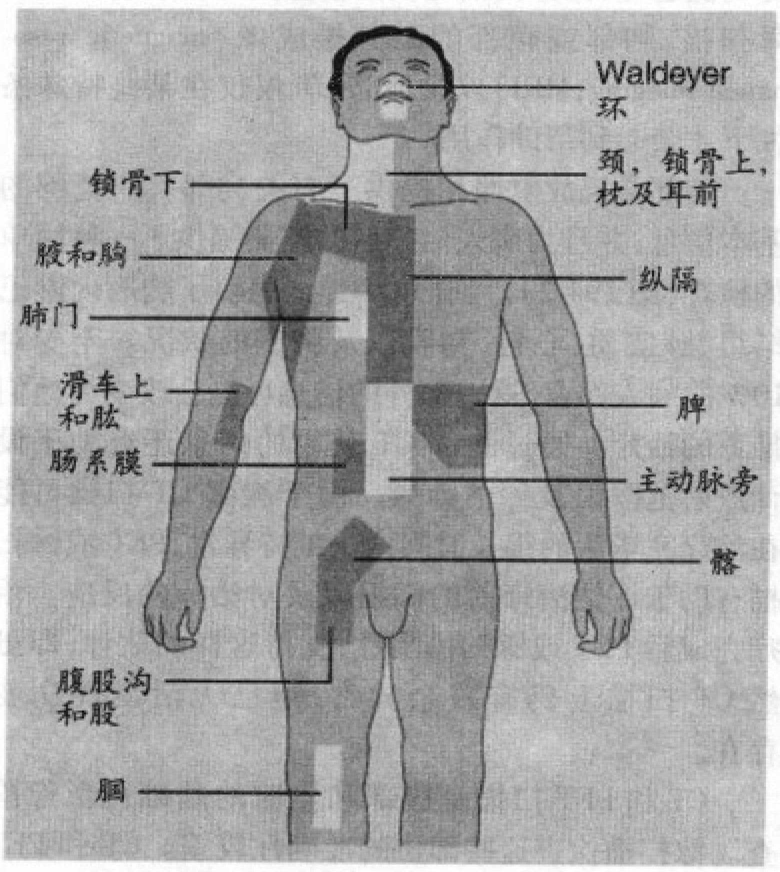



**图194-1** 用于Hodgkin病分期的淋巴结区解剖界定。(摘自Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin's disease. Med Clin North Am, 1966, 50:1591-1610.)

**表194-1**

**有关HODGKIN病的科兹沃尔兹分期分类法**

| | |
|---|---|
| Ⅰ期 | 累及单个淋巴结区域或一个淋巴结构(例如,脾脏、胸腺、Waldeyer环)。 |
| Ⅱ期 | 累及膈膜同侧的两个或多个淋巴结区域(即,纵隔是单一部位,肺门淋巴结则在外侧)。解剖学部位的数目应以下脚码(例如Ⅱ$_2$)标示 |
| Ⅲ期 | 累及膈膜两侧的淋巴结区域或结构:<br>Ⅲ$_1$:累及或没有累及脾、肺门、腹腔或肝门淋巴结<br>Ⅲ$_2$:累及主动脉旁、髂或肠系膜淋巴结 |
| Ⅳ期 | 累及的结外部位超过了标示E |

**适合于任何病期的标示**

A:无症状
B:发热、汗透、体重减轻
X:病损体积大:
  >纵隔宽度的1/3
  淋巴结肿最大直径>10 cm
E:单个结外部位受累,连接或靠近已知的淋巴结
CS:临床分期
PS:病理分期

**表194-2**

**HODGKIN病分期推荐步骤**

1. 由1位有经验的病理学家对足够的手术活检样本进行检查
2. 询问病史和体格检查时应特别注意是否存在B症状(表194-1)和瘙痒以及持续时间
3. 影像检查
   胸部X线平片
   胸部CT
   腹部和骨盆CT
   镓扫描
4. 血液学检查
   完整的血细胞计数
   红细胞沉降率
   骨髓活检
5. 生化检查
   肝功能试验
   肾功能试验
   乳酸脱氢酶、白蛋白、钙测定
6. 心肺功能检查
7. 在特殊情况下
   磁共振成像
   锝骨扫描
   经皮或腹腔镜肝脏活检

要的是要分出“好早期”(favorable early stage)和“差早期”(unfavorable early stage)两种情况。虽然尚未达成共识的正式界定,但多数临床医师是以存在以下任何一项情况定为“差早期”类的:肿瘤体积大(>10 cm),有 B 症状,病损在 3 处以上,血沉>50 mm/h。

## 病史及体格检查

询问病史时应特别注意是否存在与疾病相关的症状,这些症状可能在多达 1/3 的病人中发生,包括发热、盗汗、体重减轻(B 症状)、瘙痒以及不太常见的饮酒后受累区域疼痛。在每一解剖学分期中,B 症状的出现是一种不良的预后指征,它可能会影响到治疗的选择。无法解释的发热是指在前面的一个月内体温经常超过 38℃,假如病人汗湿且经常发生则认为存在盗汗,假如体重在此前 6 个月内下降了至少 10% 而且无法解释才有意义。虽然不再认为瘙痒是一种 B 症状,出现全身瘙痒仍被许多人认为是一种预后不良的症状。现已发现 B 症状的某些组合比其他症状对预后更有意义。例如,发热与体重减轻共同出现比单有盗汗的预后更差。B 症状也许代表着由肿瘤细胞产生的细胞因子最终引起的临床表现。

体格检查应仔细确定所有可触摸到的淋巴结的位置及大小。对 Waldeyer 环、脾肿大或肝肿大的检测以及评估心脏和呼吸的状态都很重要。

## 实验室检查

初始的实验室检查应包括完整的血细胞计数以及白细胞分类和血小板计数、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、肝功能和肾功能试验以及血清碱性磷酸酶与乳酸脱氢酶分析。

在其他恶性肿瘤或慢性疾病患者中常常发现的伴有正常类型指数的轻度至中度的贫血,也可能在 Hodgkin 病患者中发生,这并不一定是骨髓受累或脾功能亢进的指征。中度至明显的类白血病反应(第 163 章)和血小板增多(第 183 章)常见,特别是在有全身症状的病人中,而且经过治疗通常会消失。轻度的嗜酸粒细胞增多经常存在,特别是伴有瘙痒的病人。患有晚期疾病或与 HIV 相关的 Hodgkin 病患者可以出现绝对淋巴细胞减少(<1000 个细胞/$mm^3$),这种现象通常暗示预后不良。

血沉(ESR)也许对提供预后的信息起到帮助作用。在某些医疗中心,对 ESR 的评估程度影响着早期疾病患者的治疗方案。治疗后 ESR 的改变还可能与疗效和复发相关。现已提出将其他急性期的反应物,例如血清铜,作为疾病活动可靠的非特异性指标,但它们并未显示出比 ESR 更好。

肝功能检查的异常提示应立即采用影像也可能需要采用活检对该器官作进一步的评估。碱性磷酸酶数值升高可能是一项非特异性的指标,但它也可能表示骨受累,因而需要通过放射性核素骨扫描以及直接的骨放射照片作恰当的评估。在一些研究中,乳酸脱氢酶(LDH)出现相当程度的升高与预后不良相关。

## 影像检查

放射学检查应包括胸部放射照相和使用静脉对比剂加强的胸部、腹部以及骨盆电子计算机体层摄影术(computed tomography, CT)。氟-18 标记的氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose)正电子发射体层摄影(positron-emission tomography; PET)或镓放射核素扫描对大多数病例都能提供重要信息,值得高度推荐(图 194-2)。就敏感性和检出部位数而言,PET 扫描更具优越性,比镓扫描提供的信息更好。放射性核素骨扫描、胸部或腹部的磁共振成像(magnetic resonance imaging; MRI)以及颈部 CT 仅仅在某些特殊条件下才会起到帮助作用。

胸部常规放射照相提供了有关胸部疾病范围的基本信息,并且为病人治疗后的监测提供了一种简单的检查(图 194-2)。胸部 CT 详细表明了胸廓内淋巴结组、肺实质、心包、胸膜以及胸壁的状况。至少对 10% 的病人而言,这一额外的信息可能会改变为他们推荐的治疗。通过胸部 CT 获得的信息还有助于设计放射范围以及评估疗效。由于胸部 CT 扫描可能在治疗完毕后的很长时间内仍维持异常,PET 或镓扫描有助于评估治疗前的病损以及对治疗的反应。治疗完成后 PET 或镓扫描阴性,支持这样的估计,即虽然 CT 扫描上仍有残余异常,但已无活动性病变存在。

CT 和 PET 扫描是腹部和盆腔的基础性影像检查。镓扫描检查这些部位的准确性较差。CT 和 PET 扫描所见虽有互补性,但因 PET 尚非广泛可行,因此 CT 仍为腹部和盆腔的常规检查项目。放射性核素骨扫描中用于骨痛或血清碱性磷酸酶增高性质的追查。

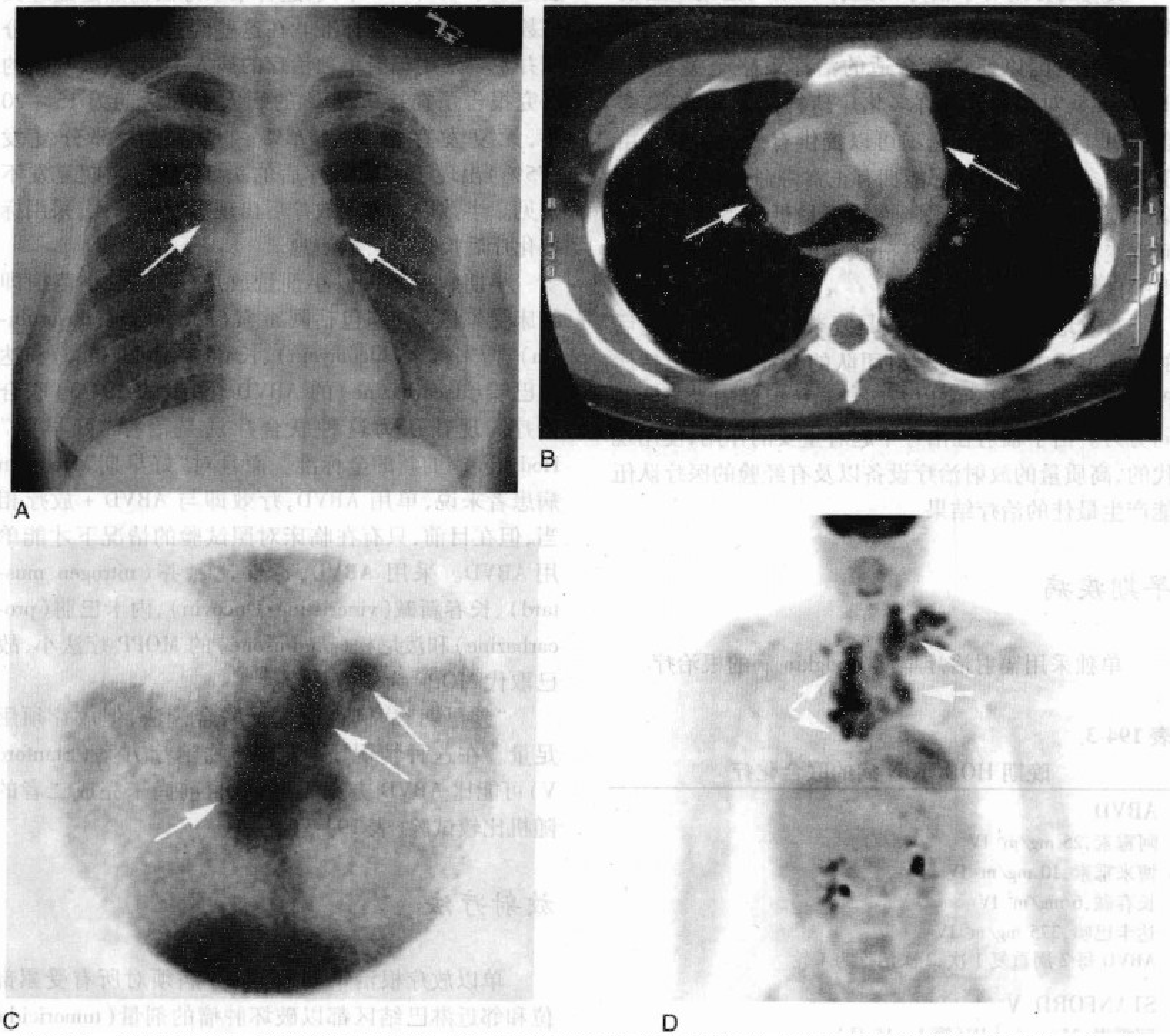



**图194-2** 大范围 Hodgkin 病:(A)为胸片所见,(B)为胸部CT扫描;(C)为镓扫描,(D)为正电子发射体层摄影(PET)。箭头指病变位置。注意PET和CT提供的信息比胸片和镓扫描多。

MRI检查骨和骨髓受累可能也很敏感。

## 骨髓活检

骨髓受累相对少见,但由于阳性活检对进一步分期和治疗的影响,因此任何有系统性症状或有腹部或广泛性淋巴腺病的患者,都应建议做一侧骼嵴骨髓活检;仅以膈上损害出现的累及范围不大的早期 Hodgkin 病患者("好早期"类),由于骨髓受累不是均一性的(inhomogeneously),一次活检未必都能充分说明问题,为真实了解某些病人的病变程度,可能须做双侧活检。

## 分期性剖腹术

为 Hodgkin 病分期而实施的剖腹术(staging laparotomy),现已废除。

## 治疗

放疗的进展以及有效联合化疗的建立已经使超过75%的新诊断为 Hodgkin 病的患者得到治愈。所有的病人,无论分期如何,都可以而且应当以治愈为目标进行治疗。

疾病的分期对于治疗的选择和结局是最重要的决定因素，因此，分期过程中准确地判定淋巴结和结外受累的范围以便选择合适的治疗策略至关重要。Hodgkin 病对辐射以及许多化疗药物都非常敏感；多数分期都有一种以上选项可以提供有效的治疗。由于希望多数病人预计都能拥有正常寿命，新的治疗方案必须特别注意将未来毒性减至最低。治疗上的任何改变都不能影响已被充分认定的治疗方法所能获得的良好治愈率。

有效地治疗 Hodgkin 病是复杂的，在分期和随后的治疗过程中，需要多学科团队的专业知识，包括病理学家、诊断放射学家以及医疗和放射肿瘤学家的共同努力。由于辐射在治疗中起着重要的作用，使用现代的、高质量的放射治疗设备以及有经验的医疗队伍能产生最佳的治疗结果。

## 早期疾病

### 单独采用辐射治疗早期 Hodgkin 病的根治疗

**表 194-3**

**晚期 HODGKIN 病的联合化疗**

ABVD
阿霉素，25 mg/m² IV
博来霉素，10 mg/m² IV
长春碱，6 mg/m² IV
达卡巴嗪，375 mg/m² IV
ABVD 每 2 周重复 1 次，2 次治疗为 1 轮

STANFORD V
阿霉素，25 mg/m² IV（第 1～15 日）
长春碱，6 mg/m² IV（第 1～15 日）
氮芥，6 mg/m² IV（第 1 日）
长春新碱，4 mg/m²（2 mg 胶囊）IV（第 8 及 22 日）
博来霉素，5 mg/m² IV（第 8 及 22 日）
依托泊苷，60 mg/m² IV（第 15，16 日）
泼尼松，40 mg/m² PO（隔日 1 次，并用预防性抗生素）
此疗法 28 日重复 1 次，每轮各为 28 日疗程。共治 3 轮。

BEACOPP
博来霉素，10 mg/m² IV（第 8 日）
依托泊苷，100 mg/m² IV（第 1，2，3 日）
阿霉素，25 mg/m² IV（第 1 日）
环磷酰胺，650 mg/m² IV（第 1 日）
长春新碱，1.4 mg/m² IV（第 8 日）
丙卡巴嗪，100 mg/m² PO，第 1～14 天
泼尼松，40 mg/m² PO，第 1～14 天
此疗法每 21 日重复 1 次。

法建立于 60 和 70 年代，这种单项疗法仍然是处理大多数早期患者的金标准。在这些经过病理（剖腹）分期并主要采用辐射单独治疗的病人中，几项大规模的研究报告了在接近 90% 的病人中存活期为 15～20 年，无复发存活率为 75%～80%。大部分复发（75%）出现于完成治疗后的头 3 年内；晚期复发不常见。半数以上单用放疗后出现复发的病人，采用标准化疗后疾病仍可以治愈。

早期病损还可以小剂量放疗（只对较小范围即临床受累区域）和包括阿霉素（adriamycin；doxorubicin）、博来霉素（bleomycin）、长春碱（vinblastine）和达卡巴嗪（dacarbazine）的 ABVD 化疗（表 194-3）联合治疗。现在认为这种联合疗法是治疗“好早期”Hodgkin 病的新的金标准。而且对“好早期”Hodgkin 病患者来说，单用 ABVD，疗效即与 ABVD + 放疗相当，但在目前，只有在临床对照试验的情况下才能单用 ABVD。采用 ABVD，毒性比氮芥（nitrogen mustard）、长春新碱（vincristine；Oncovin）、丙卡巴肼（procarbazine）和泼尼松（prednisone）的 MOPP 疗法小，故已取代 MOPP 为规范化疗。●.●

“差早期”病例也能选择联合疗法，但放疗须用足量。在这种情况下，新的药物治疗方案（Stanford V）可能比 ABVD 方案更好，但目前尚未完成二者的随机比较试验（表 194-3）。

## 放射疗法

单以放疗根治早期 Hodgkin 病须对所有受累部位和邻近淋巴结区都以破坏肿瘤的剂量（tumoricidal doses）进行治疗。要想单由放疗达到成功治疗，须对所有临床受累淋巴结和所有存在亚临床性受累风险的淋巴结和结外区都予治疗（图 194-3）。照射野须在考虑正常组织耐受性和照射野大小的技术性限制的同时，把多个邻近淋巴结区包括进来。照射野依次治疗，总量分割给予，放射容积须按放射阻滞的个体差异认真评估。

但据随机试验，照射野一般都限于临床已被累及的淋巴结（牵涉区或累及区）（involved field），并与化疗联合治疗，这样可使放疗反应发病率明显减低。

单作放疗时，已发现受累淋巴结清除 Hodgkin 病所需剂量是 40 Gy（1 Gy = 100 rad）。单作照射的常规疗程是全野照射总量 36 Gy（分割为 20 次，每次 1.8 Gy，4 周给予），另加照射只限临床病变明显处，4～6 Gy。早期病变已作化疗（如 ABVD 疗法）后，可

以较小剂量照射(24～36 Gy)作为辅助或巩固疗法。

## 放疗的副作用和并发症

### 早期效应

这些作用取决于照射容积、给予的剂量以及所使用的技术。它们还可能受到以前所接受化疗的程度和种类以及病人年龄的影响。

斗篷野照射(mantle field radiation)的急性副作用通常是轻度和短暂的:它们可能包括口干、味觉改变、咽炎、恶心、干咳、皮炎和疲劳。这些副作用可以对症处理,而且放疗结束后不久就逐渐消退。膈膜下照射的主要潜在性副作用是食欲下降、恶心以及肠蠕动增强。这些反应通常属于轻度,而且通过标准的止吐剂治疗可以减轻到最低程度。一个照射野以上的放疗,特别是化疗以后,可以引发骨髓抑制,而且在治疗期内,可能需要延迟治疗。

斗篷野治疗结束后6周至3个月,大约15%的病人可能出现Lhermitte征:病人低头时有电击样感觉向下传播到双腿的背侧。Lhermitte征可能是继发于短暂的颈部脊髓脱髓鞘(demyelinization)作用;几个月后它可以得到自行纠正,而且与晚期或永久的脊髓受损无关。在同一时期,放射性肺炎和(或)急性心包炎可能在不到5%的病人中发生,在患有大面积纵隔疾病的病人中较常发生。使用现代放射技术后两种炎性过程都已少见。患有Hodgkin病的病人,无论采用何种治疗形式,都有在开始治疗后的头2年内发生带状疱疹感染(第369章)的倾向。通常,感染局限于单个皮区,而且自我限制。假如皮疹得到正确的辨认,使用全身性阿昔洛韦(acyclovir)进行治疗可以限制感染的持续时间和严重程度。

### 晚期效应

在1/3的病人中,斗篷式照射野放疗可以引发亚临床的甲状腺功能低下(第239章),可以通过促甲状腺激素水平升高检测这种异常。即使对于无症状的病人,也建议使用L-甲状腺素补偿疗法,以防止发生明显的甲状腺功能低下,同时降低发生良性甲状腺结节的危险。骨盆野的照射可能对生育力产生有害的作用;在大多数病人中,通过对性腺的恰当屏蔽

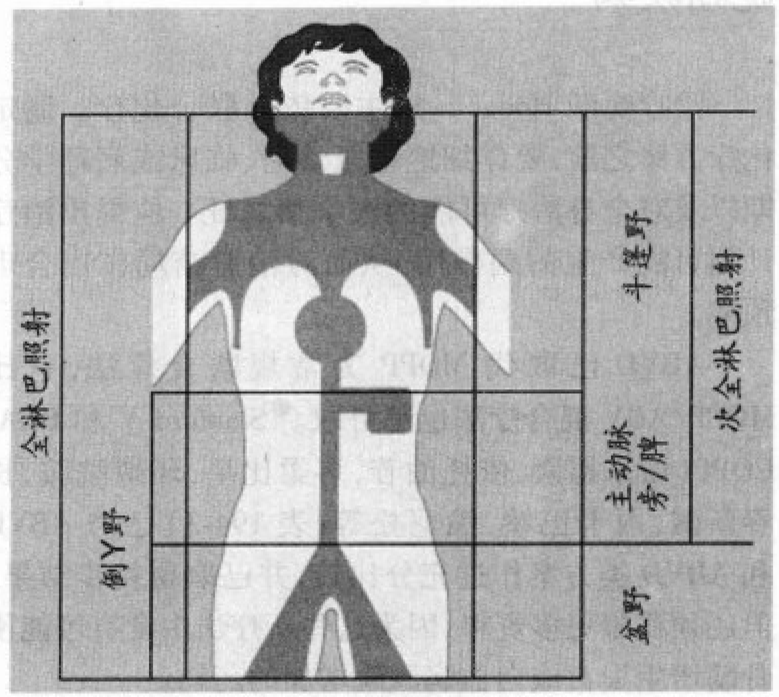



图194-3 Hodgkin病的常规照射野。

(shielding)可以避免这一作用。女性可将卵巢移至宫颈外侧或下内侧的屏蔽区(卵巢固定术,oophoropexy)。单独斗篷野和主动脉旁照射不会增加发生不育的危险性。

治疗后10年或更久,通过放疗和(或)化疗治愈的Hodgkin病患者发生继发性实体肿瘤和非Hodgkin型淋巴瘤的危险性增加。与MOPP及含MPPP的类似联合化疗不同,针对Hodgkin病的放疗并不引起白血病。对Hodgkin病进行放疗或化疗后,最常报告的实体肿瘤是肺癌、乳癌、胃癌和黑色素瘤。应积极鼓励吸烟的病人戒烟,因为放疗或化疗后肺癌增多大部分是在吸烟者中发现的。乳癌危险性升高与治疗Hodgkin病的年龄呈负相关;在30岁以后接受照射的妇女中,尚未发现乳癌的危险性升高。

乳癌在其早期是可以治愈的,早期发现能明显地改善病人的存活。对于Hodgkin病已治愈的妇女,乳房检查应作为常规追踪项目的一部分,而且常规的乳房X线照相(mammography)应于Hodgkin病治疗后大约7年开始。

在接受纵隔照射的病人中,已经报告了发生冠状动脉疾病的危险性升高。为了降低这一危害,应对病人进行监测和指导,劝告避免其他已确定为冠状动脉疾病的危险因子,例如吸烟、高脂血症、高血压以及不良的饮食和运动习惯。在儿童中,大剂量放疗影响骨骼和肌肉的发育,并且可能导致畸形。目前针对儿科Hodgkin病的治疗方案是以化疗为基础,放疗仅限于低剂量照射。

## 晚期疾病

治疗晚期 Hodgkin 病主要依靠联合化疗。制定化疗方案之前，要详细地记录诊断、临床或病理学分期以及对全身治疗可能的医学禁忌证。应提出治疗计划可能产生的副作用，从而对治愈结局作出合理预期。

ABVD 已取代 MOPP 为常规联合疗法，它比 MOPP/ABV 混合疗法也更可取。Stanford V 和 BEACOPP（博来霉素，依托泊苷，多柔比星，环磷酰胺，长春新碱，丙卡巴嗪，泼尼松等；表 194-3）已与 ABVD 和 ABVD 类方案作过充分比较，并已取得初步结果，但还须积累更多资料，因为这些新疗法中含有可能使骨髓增生失常或白血病风险增加的药物。

化疗后已取得完全缓解的晚期 Hodgkin 病患者，累及区照射并不能使其存活期增加，但对只取得部分疗效的病例，则可能有益。首次临床缓解期间自体干细胞移植（autologous stem cell transplantation），也已做过小系列研究，未发现比常规联合化疗更好，故不推荐。

化疗时，医生必须注意病变消退速率，特别要对回应迟缓（最初三轮治疗中肿瘤缩小 <50%）和回应全无的情况保持充分警惕。在这种情况下，即应对病理诊断高度质疑（如该病可能是非 Hodgkin 型淋巴瘤），也可能是原发性顽固性病变，而需调整化疗。多数病例回应都很快，但是在 ABVD 化疗完成 4～6 轮治疗后，仍常有残余肿块存在。一般主张在临床完全缓解后，至少继续 2 轮治疗。根据体检、胸片、CT（必要时）和 PET 或镓扫描评估疗效。如化疗结束时疗效仍有可疑，可由活检评估疗效，特别是仍残留 PET 或镓亲和性时。疗效不良和顽固性病例，应立即实施补救性治疗，以改善转归。

## 联合化疗的毒性

ABVD 是一种能够良好耐受的药物方案，常见毒性主要如轻度脱发、疲劳和骨髓抑制（特别是中性粒细胞减少）。在一些病人中出现的副作用包括恶心和呕吐，即使常规使用恩丹西酮（ondansetron）也无法完全控制；肺的毒性（必须通过对扩散能力的测量进行严密的监视，并且一旦出现症状或发现扩散能力明显减弱，必须停用博来霉素）；与长春新碱有关的外周或自主神经病；以及有症状的静脉炎。阿霉素诱导的心肌病或注射部位的外渗坏死也偶见。

ABVD 在男性中引发短暂的精子缺乏但并不引起永久性的不育症，而在大多数女性中也只短暂地破坏月经功能。然而，年龄较大的妇女可能会发生永久性的绝经或不育症。病情较好而年龄较大的妇女，治疗前有时须考虑采胚（embryo harresting）。男子化疗前应建议保存精子。ABVD 或骨盆照射后 1～2 年内精子计数一般可以恢复。

## 复发性 HODGKIN 病

即使开始的治疗失败，Hodgkin 病也有可能治愈。救治方法的选择取决于既往治疗史、对复发部位的考虑以及病人的年龄和一般身体状况。

对于放疗后复发的病人，首选联合化疗例如 ABVD。假如复发是局部的并且位于以前照射野之外，也许要加上对受累范围或扩大范围进行照射。该组的救治率极好（10 年无复发存活率为 50%～60%）。在接受过放疗的病人中，复发后最重要的预后因素是复发时疾病的程度，因而强调了仔细追踪的重要性。

标准剂量的化疗很难救治采用化疗未能获得完全缓解或者联合化疗（或联合形式的治疗）结束后早期复发的病人。在这种情况下，大剂量化疗合并自体干细胞移植（high-dose chemotherapy accompanied by autologous stem cell transplantation）的 HD-ASCT 疗法已作为首选（第 166 章）。随机研究证实，在顽固性和复发的病人中，HD-ASCT 比常规剂量的补救疗法更为有利。在患有复发时对化疗有反应的疾病、以往治疗得不多、行为状态好以及没有大的疾病或没有骨或骨髓受累的病人中，移植的效果最好。在大多数研究中，条件好的病人的治愈率可能达到 50%～80%。与此相反，条件差的病人中，能由 HD-ASCT 治愈的只有 10%～30%。死于移植并发症的病例不到 2%。经过精心选择的初次复发晚（常规剂量化疗完成后 2 年以上）和对 HD-ASCT 禁忌的病例，再作一轮常规剂量的联合化疗仍不失为一救治选项，必要时加作累及区照射。

HD-ASDT 是一种繁琐的、有毒性的和昂贵的治疗，因而准确地分辨合适的人选十分重要。所有病人都需要在复发时得到组织学证实存在着活动性的 Hodgkin 病，因为残余的肿块常见而它们可能并不代表活动性肿瘤。不得在第一个缓解期推荐 HD-ASCT 巩固疗法。复发病例还没有规范的再诱导化疗方案，但这种疗法一般都要加入新药联合治疗，它们对造血

干细胞的毒性不应过大,治疗收效时不影响对外周干细胞的采取。最常用的HD-ASCT调制疗法是CBV(环磷酰胺、BCNU〈卡莫司汀〉和VP16〈依托泊苷〉)。其他联合疗法也已证明有效,有些方案还包括累及区常规或激烈大区放疗。自体干细胞一般是由病人自己末梢血采取,其次是由骨髓采取。

## 特殊情况

妊娠可使初发和复发性Hodgkin病的治疗复杂化(第252章)。最初发现妊娠时,必须注意根据病史和体检、后前位胸片、腹部超声和某些病人的骨髓活检等资料作出临床分期;必要时还要做胸、腹和盆腔MRI检查。推荐医疗处理之前,必须记住Hodgkin病常常是一种低活性肿瘤而且可能在许多个月内都保持临床上的平静或无症状。因此,在妊娠期间也许有可能对病人进行监控并推迟治疗。假如需要治疗,可供选择的方法包括加用妊娠子宫屏蔽的受累野照射、单药化疗例如长春新碱或者甚至是采用ABVD的联合化疗。治疗的选择取决于疾病所处位置的危险性、年龄和发育中的胎儿大小、肿瘤体积、病人的症状以及预计的分娩日期。假如在妊娠的早期诊断出晚期和(或)有症状的Hodgkin病,也许有必要考虑治疗性流产,不过,这种情况极少发生。

HIV相关的Hodgkin病比非Hodgkin型淋巴瘤少得多;最重要的问题是建立正确的诊断(第419章)。与非HIV病人相比,临床分期常常在这些病人中发现较为晚期的疾病,而且常见结外受累。重要的是建立最终治疗计划前,区分Hodgkin病和似为结外受累的感染性病因(例如肺的淋巴结)。根据临床分期,ABVD加累及区照射适用于早期病变,晚期病例除ABVD外,必要时加作巩固性照射。ABVD方案可能要作些调整,以防发生博来霉素的肺毒性。卡氏肺囊虫肺炎(*Pneumocystis carinii* pneumonia)常规预防亦不可少。如能耐受,治疗期间还应给予高活性抗反录病毒治疗,如有可能,这些病人也应以根治为目的,进行治疗:

## 治疗建议

取得准确组织学诊断和分期后,就可参照以下一般原则提出治疗建议。

早期病变波及范围不大(Ⅰ及ⅡA或ⅡB期)时,可予ABVD(4轮治疗)累及区照射。次全淋巴照射的单独放疗已非早期病例的首选疗法,但对不适合ABVD化疗的早期病例,仍不失为一根治性选项。进入临床试验的病例,可选择不作巩固性化疗的一期ABVD化疗。

结节性淋巴细胞突出的Hodgkin病,以单独放疗为宜。这些病人只需累及区即局部放疗,纵隔几皆排除在外。

对波及范围大的早期病变(临床ⅠX或ⅡX期),须以联合方式治疗。首选联合化疗方案一般是ABVD(6轮)。适选病例Stanford V也是合理的选项。在成功诱导临床缓解后,应做巩固性放疗。

一切临床ⅢA期病例,单用ABVD(6轮)或佐以放疗,是被认可的治疗选项。晚期(ⅢB及Ⅳ)病例,

**表194-4**

**已治HODGKIN病的随访建议**

**1. 治疗结束**

重复全部开始为阳性的试验作为基线值,假如可疑,考虑活检

**2. 治疗后0~3年**

回访:每3~4个月1次

影像检查:除非获得了胸部CT,否则每次回访时做胸部放射照相

- 胸部CT 6个月1次×2,以后每年1次
- 腹部和骨盆CT每年1次

实验室检查:

- 每次回访时全血细胞计数、血小板、红细胞沉降率
- 肝和肾功能试验
- 乳酸脱氢酶
- 每6个月:促甲状腺激素

**3. 治疗后2~5年**

回访:每6个月1次

影像检查:除非每年进行了1次胸部、腹部、骨盆CT,否则每次回访时做胸部放射照相

实验室检查:同2

**4. 治疗后超过5年**

回访:每年1次

影像检查:胸部放射照相,CT仅在需要时进行

实验室检查:同2

**5. 其他情况,必要时**

- 乳房X射线照相
- 脂质测定
- 肺功能检查
- 超声心动描记术
- 绝经过早者,激素补偿

建议单作联合化疗(ABVD 6 轮,适选病例亦可用 Stanford V 加累及区照射)。

治疗成功的病例,随访检查见表 194-4。

## A 级论证文献

❶Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVO. N Engl J Med, 1992, 327:1478 - 1484.

晚期 Hodgkin 病 MOPP、ABVD 及 MOPP 与 ABVD 交替治疗的比较,本文作者证明 ABVD 方案毒性比 MOPP 小,故已取代后者成为常规化疗方案。

❷Canellos GP, Niedzwiccki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. N Engl J Med, 2002, 346: 1417 - 1418.

Hodgkin 病长期随访报道。

❸Duggan DB, Petront GR, Johnson JL, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an intergroup trial. J Clin Oncol, 2003, 21:607 - 614.

ABVD 和 MOPP/ABV,混用治疗晚期 Hodgkin 病的随机比较试验表明:ABVD 优于 MOPP/ABV,故已取代 MOPP 为常规治疗方案。

❹Aleman BM, Raermakers JM, Tirelli U, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 2003, 348:2396 - 2406.

作者等的研究表明:已由化疗取得完全缓解的晚期 Hodgkin 淋巴瘤病人,再做累及区照射,不能使存活期更为提高,但只由化疗收到部分疗效的病人,则能受惠于这样的放疗。

❺Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomized trial. Lancet, 2002, 359:2065 - 2071.

随机试验证明对化疗仍敏感的复发性 Hodgkin 病,以大剂量化疗加自体干细胞移植(HD-ASCT)治疗为优。

## 推荐阅读

Franklin J, Diehl V. Current clinical trials for the treatment of advanced stage Hodgkin's disease: BEACOPP. Ann Oncol, 2002, 13:98 - 101.

分析当前晚期 Hodgkin 病的治疗试验及 BEACOPP 方案与 ABVD 比较试验的初步结果。

Horning SK, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, et al. Standford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol, 2002, 20:630 - 637.

Standford V 方案治疗晚期广泛性 Hodgkin 病的前瞻性试验。

Kuppers R, Klein U, Schwering I, et al. Identification of Hodgkin and Reed-Sternberg cell-specific genes by gene expression profiling. J Clin Invest, 2003, 111:529 - 537.

以基因表达方法鉴定 Hodgkin 和 R-S 细胞特异性基因,作者等在所研究的细胞系中,发现 27 个 Hodgkin 淋巴瘤特异基因上调,其中 5 个已在原发瘤中证实。

Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A two-step comprehensive high-dose chemoradiothrapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: Analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood, 2001, 97:616 - 623.

报道以大剂量化疗及自体干细胞移植对顽固性复发性 Hodgkin 病补救治疗的成功经验。

Ng AK, Bernado MV, Weller E, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: Long-term risks and risk factors. Blood, 2002, 100:1989 - 1996.

放疗 ± 化疗治疗 Hodgkin 病后发生第二恶性损害的回顾性研究。

Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al. Thoracic positron emission tomography using $^{18}$F-flurodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. Blood, 2001, 98:2930 - 2934.

利用氟-18 标记的氟脱氧葡萄糖,通过 PET 影像检查评估纵隔 Hodgkin 病的分期和治疗效验。

Yahalom J, Mauch PM. The involved-field is back: Issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. Ann Oncol, 2002, 13:79 - 83.

讨论以联合方式治疗 Hodgkin 病时确定照射野的原则。

(王贤才,汪 钟 译;曾汉英,范懿 校)

# 第195章

# 非HODGKIN型淋巴瘤

Philip J. Bierman
Nancy Lee Harris
James O. Armitage

淋巴瘤(lymphoma)是免疫系统的实体瘤。由于免疫系统生物学知识的迅猛发展,对淋巴瘤的了解也有了相应的提高。除了分类体系和临床检查的改善,新认识还促进了新疗法的开发。几乎所有非Hodgkin型淋巴瘤病人都能从治疗中受益,有些病人还能得到根治。

## 流行病学

美国每年约有35 000例新诊断的非Hodgkin型淋巴瘤,死于此症的约25 000人。非Hodgkin型淋巴瘤约占美国新发癌症的4%,约占癌症死亡人数的5%(男)和4%(女)。美国人生平发生非Hodgkin型淋巴瘤的风险,男子为2.11%,女子为1.79%。经年龄校正的发生率,男子约为每10万人中23.4例,女子每10万人中15.6例。发生率随年龄激增,白人比其他种群发生都多(图195-1)。

非Hodgkin型淋巴瘤发生率上的地域差异多达5倍。发生率最高的地区是美国,欧洲,澳大利亚,发生率较低的地区是亚洲。非Hodgkin型淋巴瘤中的某些类型如Burkitt淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,结外NK/T细胞性鼻淋巴瘤,成人T细胞性白血病或淋巴瘤等发生率差异,比地域性差异还要突出(见后文)。

过去40年来,非Hodgkin型淋巴瘤发生率每年增加约3%～4%,但在1995—1999年却稍有下降(图195-2)。世界各地男女发生率都有增加,增加原因多仍不明,部分与人口老化(图195-1)和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的流行(第409章)有关;职业和环境接触可能也是部分原因。此外,有些增加可能缘于病理学家诊断淋巴瘤技能的提高以及影像检查和微创性活检技术的改善。

## 病因

非Hodgkin型淋巴瘤患者的病因大多不明,可能涉及遗传、环境和感染等因素(表195-1)。已有家族性群集现象报道,淋巴瘤及其他血液系统恶性损害患者的同胞手足和一级血亲中,非Hodgkin型淋巴瘤的发生风险稍见增高。

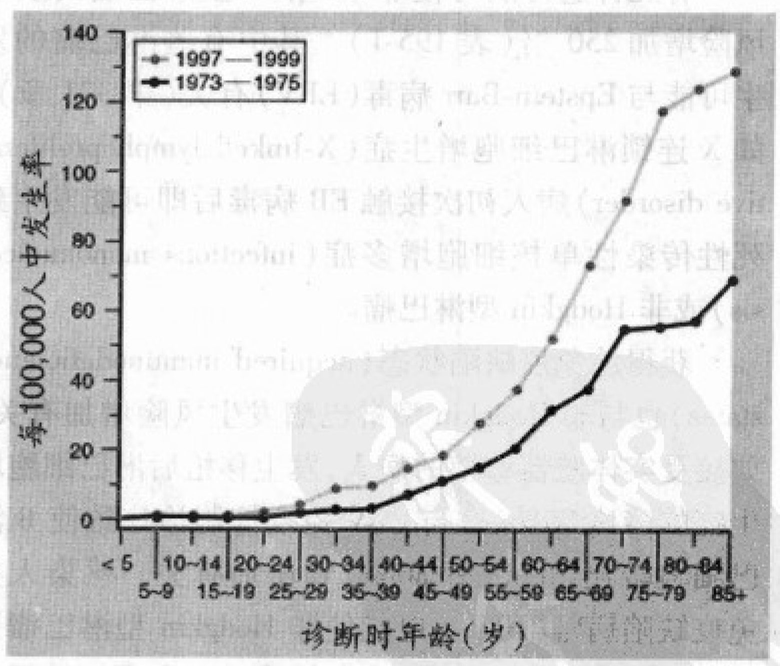



**图195-1** 1973—1975年与1997—1999年各年龄段非Hodgkin型淋巴瘤发生率的比较。(由Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute: In Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al ⟨eds⟩. SEER Cancer Statistic Review, 1973－1999. Bethesda, MD, National Cancer Institute ⟨http://seer.cancer.gov/csr/1973－1999/, 2002⟩.)

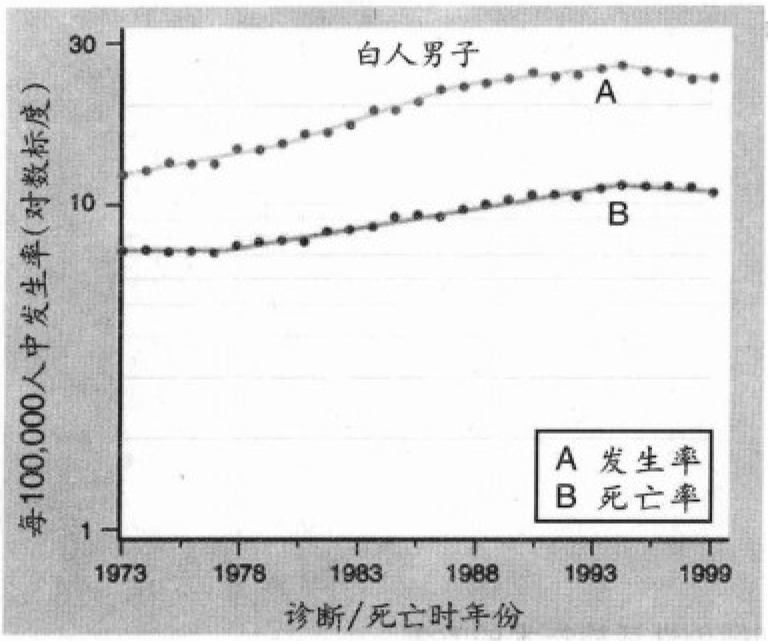



**图 195-2** 非 Hodgkin 型淋巴瘤发生率和死亡率(白人男子)。(由 Surveillance, Epedemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute: In Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al〈eds〉. SEER Cancer Statistic Review, 1973 - 1999. Bethesda, MD, National Cancer Institute〈http://seer.cancer.gov/csr/1973 - 1999/, 2002〉.)

## 免疫系统异常

有几种遗传病可使非 Hodgkin 型淋巴瘤的发生风险增加 250 倍(表 195-1)。其中有些淋巴瘤的发生可能与 Epstein-Barr 病毒(EBV)有关(第 371 章)。如 X 连锁淋巴细胞增生症(X-linked lymphoproliferative disorder)病人初次接触 EB 病毒后即可能发生致死性传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis)或非 Hodgkin 型淋巴瘤。

获得性免疫缺陷状态(acquired immunodeficiency states)也与非 Hodgkin 型淋巴瘤发生风险增加有关。如接受实体脏器移植的病人,发生移植后淋巴细胞增生症的多达 20%,这与 EBV 免疫抑制治疗致使 B 淋巴细胞转化(transformation)和增加有关。感染人类免疫缺陷病毒(HIV),也能使非 Hodgkin 型淋巴瘤风险增加百倍以上。AIDS 病人的几乎所有中枢神经系统(CNS)淋巴瘤和约 50% 其他淋巴瘤,都与 EBV 有关(第 419 章)。有些研究证明类风湿性关节炎(第 278 章)病人中,非 Hodgkin 型淋巴瘤发生率约增加 2 倍,Sjögren 综合征(第 282 章)病人中边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma)风险增加约 30 ~ 40 倍。Hashimoto 甲状腺炎(第 239 章)病人中,甲状腺淋巴瘤发生也增多。肠病型 T 细胞性淋巴瘤与乳糜泻(celiac disease)(第 141 章)有关。

## 感染性因素

大多数移植后淋巴细胞增生症和很多 AIDS 相关淋巴瘤,都与 EB 病毒有关。95% 以上地方性 Burkitt 淋巴瘤和约 40% 散发性 Burkitt 淋巴瘤及 AIDS 相关性淋巴瘤都能检出病毒基因组。

几乎所有成人 T 细胞白血病和淋巴瘤病人都能检出嗜人 T 淋巴细胞病毒 1 型(human T-cell lymphotropic virus type 1〈HTLV-1; 第 372 章〉)。感染 HTLV-1 的病人,发生淋巴瘤的风险约 3%;在地方流行区,所有非 Hodgkin 型淋巴瘤中,约 50% 可能与 HTLV-1 有关。

与 B 细胞群体扩增有关的人疱疹病毒 B(Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒)也与免疫功能减弱病人中的原发性渗漏性淋巴瘤(primary effnsion lymphoma)(见后文)以及多中心性 Castleman 病有关。原发性渗漏性淋巴瘤常同时感染 EB 病毒。

**表 195-1**

**非 HODGKIN 型淋巴瘤的相关因素**

| |
|---|
| **免疫异常** |
| 遗传性病变 |
| 普通可变型免疫缺陷 |
| Wiskott-Aldrich 综合征 |
| 毛细血管扩张性共济失调 |
| X 连锁淋巴细胞增生症 |
| 获得性病变 |
| 实体脏器移植受体 |
| 获得性免疫缺陷综合征 |
| 氨甲蝶呤治疗自身免疫病 |
| 类风湿性关节炎 |
| Sjögren 综合征 |
| Hashimoto 甲状腺炎 |
| **感染性因素** |
| EB 病毒 |
| 嗜人 T 淋巴细胞病毒 1 型 |
| 人疱疹病毒 B |
| 丙型肝炎病毒 |
| 幽门螺杆菌 |
| **职业和环境因素** |
| 除莠剂 |
| 有机溶剂 |
| 染发剂 |
| 紫外线 |

流行病学资料证明丙型肝炎病毒(第152章)与淋巴浆细胞性淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma)和脾边缘区淋巴瘤有关。这种病毒的抗原刺激可能促使恶性T细胞克隆的出现。

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)与胃的结外边缘区/黏膜相关淋巴组织(MALT)的淋巴瘤有关。有此菌移生的病人,由于慢性抗原刺激而发生胃炎(第137章),是由对幽门螺杆菌特异抗原作出反应的T细胞介导的;恶性B细胞克隆旋亦出现。伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)(第352章)已发现与皮肤边缘区B细胞淋巴瘤有关,欧洲尤为明显。

## 环境与职业因素

农药与非Hodgkin型淋巴瘤发生风险增多有关,苯氧除莠剂如2,4-二氯苯氧乙酸(2,4-D)即与此有高度相关性,橙剂(Agent Orange)中也有此成分(第18章)。电离辐射(第19章),有机溶剂,染发剂,饮水中硝酸盐等,也可使风险增加,但也有结果不同的报道。还有几项研究认为非Hodgkin型淋巴瘤与高脂膳食及紫外线照射有关(第186章)。Hodgkin病治疗后,发生非Hodgkin型淋巴瘤的风险增加约20倍(第194章)。

**表 195-2**

**常见非HODGKIN型淋巴瘤的典型免疫表型**

| | |
|---|---|
| 小淋巴细胞性 | CD20+,CD3-,CD10-,CD5+,CD23+ |
| 淋巴浆细胞性 | CD20+,CD3-,CD10-,CD5-,CD23-,胞质Ig+ |
| 结外边缘区MALT | CD20+,CD3-,CD10-,CD5-,CD23- |
| 淋巴结边缘区 | CD20+,CD3-,CD10-,CD5-,CD23- |
| 滤泡性 | CD20+,CD3-,CD10-,CD5- |
| 套细胞 | CD20+,CD10-,CD5+,CD23-周期蛋白D1+ |
| 弥散性大B细胞 | CD20+,CD3- |
| 纵隔大B细胞 | CD20+。CD3- |
| Burkitt淋巴瘤 | CD20+,CD3-,CD10+,CD5-TdT- |
| T成淋巴细胞前体 | CD20-,CD3+/-,TdT+,CD1a+/-,CD7+ |
| 退行性大T细胞 | CD20-,CD3+/-,CD30+,CD15-,EMA+,ALK+ |
| 外周T细胞 | CD20-,CD3+/-,(其他全T可变) |

**表 195-3**

**非HODGKIN型淋巴瘤最常见的细胞遗传学改变**

| 细胞遗传学改变 | 相关癌基因 | 淋巴瘤典型类型 |
|---|---|---|
| t(8;14),t(2;8)t(8;22) | c-myc+IgH或IgL | Burkitt |
| t(14;18) | bcl-2+IgH | 滤泡性 |
| t(11;14) | bcl-1(周期蛋白D1)+IgH | 套细胞 |
| t(3;v) | bcl+可变 | 弥散性大B细胞 |
| t(2;5) | ALK蛋白+NPN | 退行性大T细胞 |
| t(11;18) | AP12+MLT | MALT淋巴瘤 |

IgH=免疫球蛋白重链;IgL=免疫球蛋白轻链;NPN=核仁磷酸蛋白;t=易位。

## 病理

非Hodgkin型淋巴瘤源出于不同分化阶段的免疫系统细胞。有些病例由细胞起源可以预测淋巴瘤的形态学表现、免疫表型和临床特征(图195-3)。淋巴瘤的免疫表型反映其细胞起源(表195-2)。

正常免疫系统细胞转化为恶性淋巴瘤,反映特异性遗传异常的获取。很多病例能由细胞遗传学检查发现促使淋巴瘤发生或发展的染色体易位(chromosomal translocations)。非Hodgkin型淋巴瘤病例的主要改变大多都是原癌基因(proto-oncogenes)的活化,但染色体易位偶尔也能引起为嵌合蛋白(chimeric proteins)编码的基因融合。此外,有些病例与肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes)缺失有关。还有些非Hodgkin型淋巴瘤的特异性亚型,与特异性基因改变有关(表193-3)。

## 分类

大约100年前Reed-Sternberg细胞的发现,Hodgkin病(第194章)才有可能被确定为一单独病种,而其他淋巴瘤则皆被划入非Hodgkin型淋巴瘤中。上世纪90年代提出的分类体系,包括形态学、免疫学、遗传和临床等资料(欧洲淋巴瘤分类修订方案,REAL),由此分出的各种临床病理类,都是临床医师能够鉴定和识别的。以后2001年世界卫生组织(WHO)的淋巴瘤分类,即出于此。

WHO是根据起源细胞为B细胞还是T/NK细

**表 195-4**

**世卫组织(WHO)非 HODGKIN 型淋巴瘤分类**

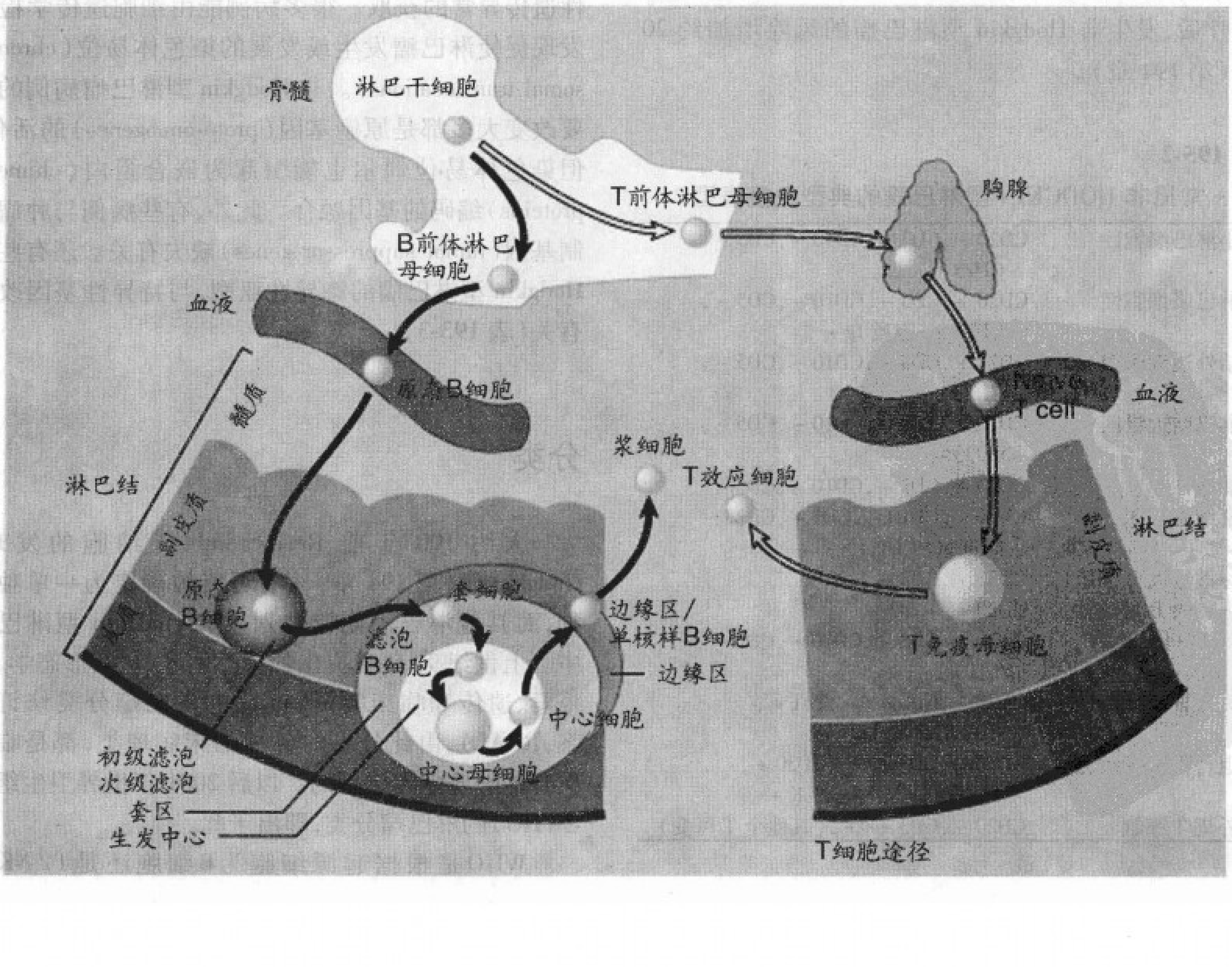
| | |
|---|---|
| **B 细胞淋巴瘤** | |
| 前体 B 细胞淋巴瘤 | 前体 B 成淋巴细胞淋巴瘤或白血病 |
| 成熟 B 细胞淋巴瘤 | 慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤 |
| | 淋巴浆细胞淋巴瘤 |
| | 脾边缘区淋巴瘤 |
| | 黏膜相关性淋巴组织(MALT)的结外边缘区 B 细胞淋巴瘤 |
| | 淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤 |
| | 滤泡性淋巴瘤 |
| | 套细胞淋巴瘤 |
| | 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 |
| | 纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤 |
| | 血管内大 B 细胞淋巴瘤 |
| | 原发性渗漏性淋巴瘤 |
| | Burkitt 淋巴瘤或白血病 |
| **T/NK 细胞淋巴瘤** | |
| 前体 T 细胞淋巴瘤 | 前体 T 细胞成淋巴细胞白血病或淋巴瘤 |
| | 成 NK 细胞淋巴瘤 |
| 成熟 T/NK 细胞淋巴瘤 | 成人 T 细胞白血病或淋巴瘤 |
| | 结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型 |
| | 肠病型 T 细胞淋巴瘤 |
| | 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤 |
| | 蕈样肉芽肿病 |
| | Sézary 综合征 |
| | 原发性皮肤退行性大细胞淋巴瘤 |
| | 外周 T 细胞淋巴瘤,未定型 |
| | 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 |
| | 退行性大细胞淋巴瘤 |

NK = 自然杀伤。

仿 Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW(eds). World Health Organization Classification of Tumors. Pathology & Genetics. Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon, IARC Press. 2001.

胞,以及淋巴瘤来自原始前体细胞还是比较成熟的"外周"细胞,进行分类的。各型都有特定临床和病理特征。美国和欧洲的非 Hodgkin 型淋巴瘤,85% ~ 90%都出自 B 细胞。

最常见的是扩散性大 B 细胞性淋巴瘤(diffusive large B-cell lymphoma),约占世界各地非 Hodgkin 型淋巴瘤的 31%。其次是滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma),约占病例数的 22%;此型淋巴瘤在北美和西欧较多,亚洲较少。不常见类型如结外边缘区(extranodal marginal zone)/MALT 淋巴瘤,外周 T 细胞淋巴瘤,小淋巴细胞性淋巴瘤,套细胞(mantle cell)淋巴瘤等,在所有非Hodgkin型淋巴瘤中,各约占5% ~




A

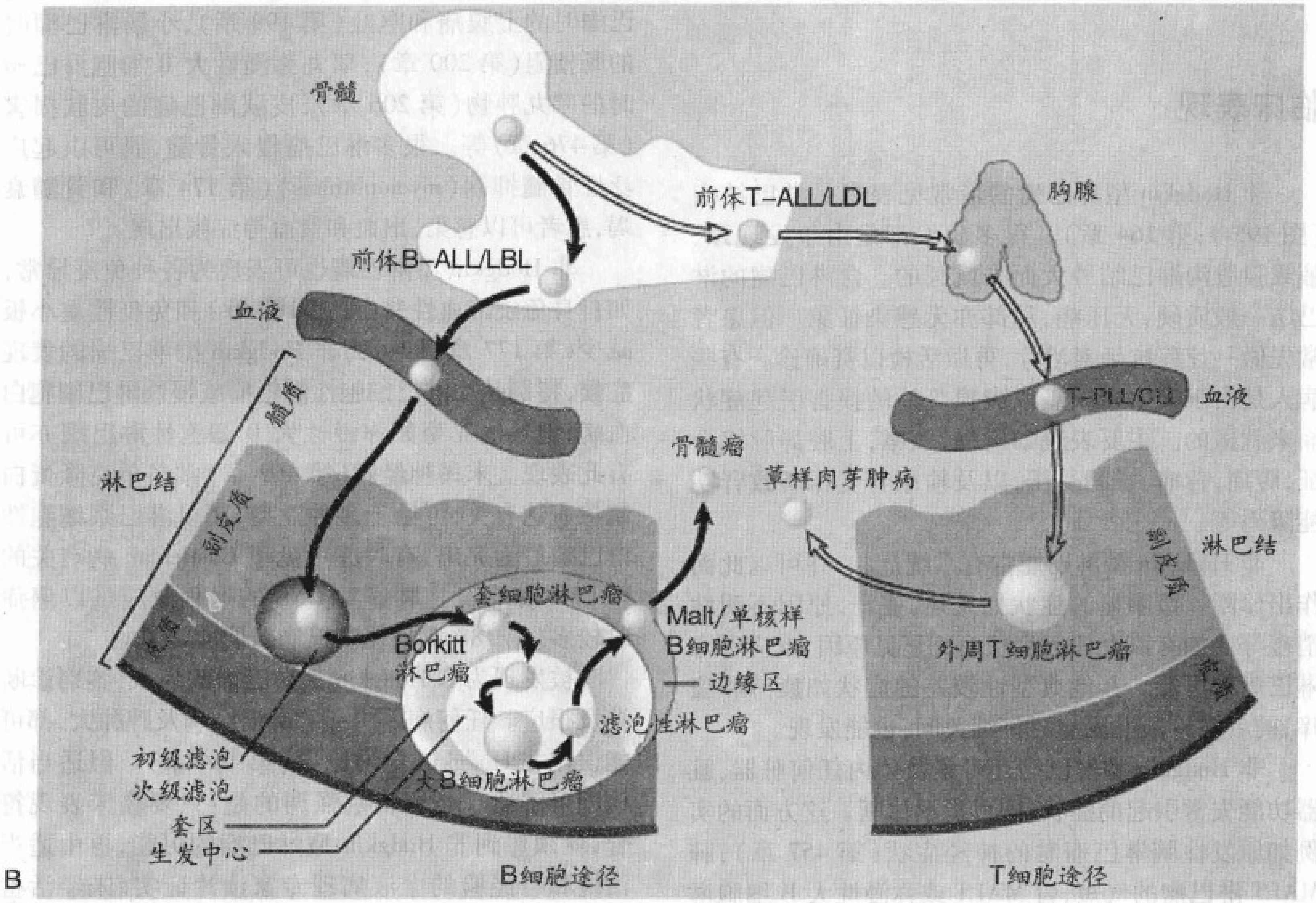



**图 195-3** 目前对 B/T 细胞恶性损害正常对应体的设想。A,B/T 细胞正常分化。来自骨髓的淋巴干细胞分化为定型 B/T 细胞前体,在胸腺中继续成熟。以后这些 B/T 细胞前体即成熟为原态(naive)B/T,经循环来到淋巴结。接触抗原后,正常 B 细胞增生,并在生发中心进一步分化为二级滤泡。生发中心周围是套区和边缘区。生发中心产生的抗原特异性 B 细胞离开滤泡,又在边缘区出现。以后产生免疫球蛋白的浆细胞在淋巴结髓质集结,外出至末梢。抗原依赖性 T 细胞在淋巴结副皮质区增生。接触抗原后,成熟 T 细胞即成为免疫母细胞(immunoblasts),以后即以抗原特异性 T 效应细胞外出至末梢。很多现已发现的 T/B 细胞肿瘤正常对应体的设想,图中皆有。B,A 中设想的正常对应体衍化的 T/B 细胞恶性损害。

10%。每种病例数在 1% 以上的更少见类型有纵隔大 B 细胞淋巴瘤,退行性大 T 细胞淋巴瘤,成淋巴细胞淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma)等。其他类型如 Burkitt 淋巴瘤等,在美国非 Hodgkin 型淋巴瘤中,病例数都不到 1%。

WHO 分类中认可的非 Hodgkin 型淋巴瘤,都各有临床特征(表 195-5),因此只要掌握充分资料,85%病例都能由有经验的血液病理学家作出准确分类。有些类型如滤泡性淋巴瘤,无需免疫和遗传检查,就能作出高精确度诊断。但 T 细胞淋巴瘤不作免疫表型测定,就不能准确诊断。细胞遗传检查和分子遗传检查能帮助解决鉴别诊断中的困难,如 t(8;14)支持 Burkitt 淋巴瘤诊断,而 t(11;14)并有周期蛋白 D1 超量表达,则能确诊套细胞淋巴瘤(表 195-2,表 195-3)。

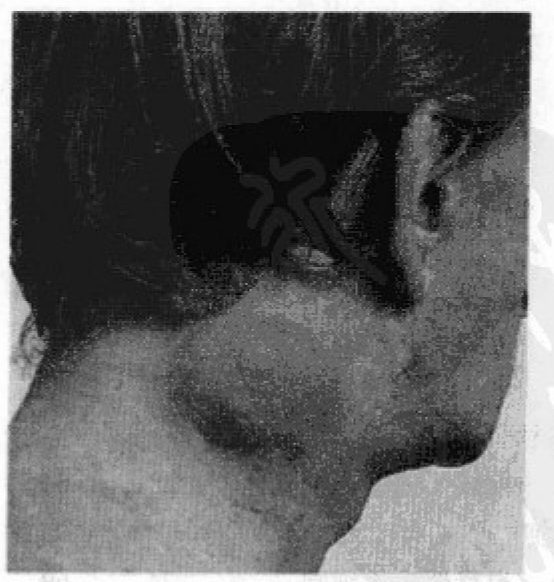


**图 195-4** 非 Hodgkin 型淋巴瘤。患者肿大淋巴结上被覆的皮肤虽发红,但毫无疼痛。(由 Forbes CD,Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London:Mosby,2003. 惠允引用。)

## 临床表现

非 Hodgkin 型淋巴瘤的最常见表现是淋巴结病（图 195-4；第 164 章）。很多病人都是由于发现颈、腋或腹股沟淋巴结肿大而来就医的。含淋巴瘤的淋巴结一般质硬，无压痛，局部亦无感染征象。但患者常先做一疗程抗生素治疗，再做活检以资确诊。有些病人是由于发生在纵隔或腹膜等处的损害引起症状而来就医的。主要表现如胸痛，咳嗽，上腔静脉综合征，腹痛，背痛，脊髓受压，以及输尿管受压所致肾功能障碍等。

非 Hodgkin 型淋巴瘤常有系统症状，并可以此而作出诊断。最明显的症状如发热，盗汗，原因不明性消瘦等。如有以上任何症状而无显见原因，就应考虑淋巴瘤的可能。其他典型性较差的症状如疲劳和瘙痒，前者在诊断淋巴瘤时仔细关问，也能发现。

非 Hodgkin 型淋巴瘤几可累及体内任何脏器，脏器功能失常引起的症状，即可提示诊断。这方面的实例如原发性脑淋巴瘤时的神经症状（第 457 章），肺 MALT 淋巴瘤的气短，胃 MALT 或弥漫性大 B 细胞淋巴瘤时的上腹痛和呕吐（第 199 章），小肠淋巴瘤时的肠梗阻（第 200 章），睾丸弥漫性大 B 细胞淋巴瘤时的睾丸肿物（第 206 章），皮肤淋巴瘤的皮肤损害（第 476 章）等。很多淋巴瘤侵入骨髓，偶可引起广泛性骨髓抑制（myelophthisis）（第 174 章）和骨髓衰竭，患者可以感染、出血和贫血等症候出现。

非 Hodgkin 型淋巴瘤也可表现为各种免疫异常，如自身免疫溶血性贫血（第 169 章）和免疫性血小板减少（第 177 章）即可为非 Hodgkin 型淋巴瘤的表现症候，特别是小淋巴细胞性淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病，但其他亚型如弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤亦可有此表现。末梢神经病（第 462 章）常与单克隆蛋白超量表达有关，可见于多种亚型，而以淋巴浆细胞性淋巴瘤最为突出，有时亦可见于 Castleman 病有关的 POEMS 综合征。肿瘤对 CNS 的远程效应虽以癌症时较多（第 188 章），但淋巴瘤时偶亦可见。

被发现为非 Hodgkin 型淋巴瘤的病人，鉴别诊断涉及很广。任何病因引起的淋巴结病及脾肿大，都可能误作非 Hodgkin 型淋巴瘤（第 164 章）。但适当活检即可解惑。必须特别强调的是：只要临床表现符合，就须想到非 Hodgkin 型淋巴瘤的可能，再由适当活检和有经验的血液病理专家读片证实。未经活检

**表 195-5**

**非 HODGKIN 型淋巴瘤最常见亚型的临床特征**

| 淋巴瘤类型 | 中位数年龄 | 男% | 安阿伯分期% | | | | B 症状% | 骨髓受累% | IPI 积分% | | | 5 年存活率 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | | | 0/1 | 2/3 | 4/5 | |
| **B 细胞** | | | | | | | | | | | | |
| 小淋巴细胞性 | 65 | 53 | 4 | 5 | 8 | 83 | 33 | 72 | 23 | 64 | 13 | 51% |
| 淋巴浆细胞性 | 63 | 53 | 7 | 13 | 7 | 73 | 13 | 73 | 16 | 69 | 15 | 59% |
| 结外边缘区 MALT | 60 | 48 | 39 | 28 | 2 | 31 | 19 | 14 | 44 | 48 | 8 | 74% |
| 结边缘区 | 58 | 42 | 13 | 13 | 34 | 40 | 37 | 32 | 60 | 27 | 13 | 57% |
| 滤泡性 | 59 | 42 | 18 | 15 | 16 | 51 | 28 | 42 | 45 | 48 | 7 | 72% |
| 套细胞 | 63 | 74 | 13 | 7 | 9 | 71 | 28 | 64 | 23 | 54 | 23 | 27% |
| 弥漫性大 B 细胞 | 64 | 55 | 25 | 29 | 13 | 33 | 33 | 16 | 35 | 46 | 19 | 46% |
| 纵隔大 B 细胞 | 37 | 34 | 10 | 56 | 3 | 31 | 38 | 3 | 52 | 37 | 11 | 50% |
| Burkitt | 31 | 89 | 37 | 25 | 0 | 38 | 22 | 33 | 57 | 29 | 14 | 44% |
| **前体 B/T 细胞** | | | | | | | | | | | | |
| 前体 T 成淋巴细胞性 | 28 | 64 | 0 | 11 | 14 | 75 | 21 | 50 | 33 | 41 | 26 | 26% |
| **T 细胞** | | | | | | | | | | | | |
| 退行性大 T 细胞 | 34 | 69 | 19 | 32 | 10 | 39 | 53 | 13 | 61 | 18 | 21 | 77% |
| 外周 T 细胞 | 61 | 55 | 8 | 12 | 15 | 65 | 50 | 36 | 17 | 52 | 31 | 25% |

B 症状 = 发热，盗汗，消瘦；MALT = 黏膜相关性淋巴组织。

仿 Armitage JO, Weisenburger DD, for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. J Clin Oncol, 1998, 16:2780–2795.

证实,切勿推定诊断并对病人施加治疗。

## 诊断

每个新发现的非 Hodgkin 型淋巴瘤病人,都应以系统方式进行周密检查(表 195-6)。由于病理改变上的细微差异,就可能使治疗发生改变,因此处理非 Hodgkin 型淋巴瘤的最重要问题是作出精确诊断。针吸活检(core needle biopsies)如能正确取样,有时可用于一期诊断。细针抽吸(fine-needle aspirates)几乎肯定不能作为淋巴瘤的诊断方法,也不可能诊断非 Hodgkin 型淋巴瘤的特定亚型。多数病例的初步诊断都需切除活检(excisional biopsy),如未取得足够样本,还应再做一次活检。活检取材,须由有经验的血液病理专家读片检查。

## 分期

诊断后就须进行细致的分期检查,以评估预后,决定治疗。最常用的是安阿伯分类法(Ann Arbor Classification),即根据疾病的解剖部位,分为 4 期(表 195-7)。每期又可分为 A,B 两类,前者无明确的全身症状,后者指此前 6 个月有原因不明性体重减轻 > 10%,原因不明性体温增高 > 38℃,或有夜间盗汗。已知病变部位,以后还可复查评估治疗效应。镓扫描和正电子发射体层摄影(PET)有时有助于活动性病变与治疗后残余纤维化区的鉴别。

**表 195-6**

**非 HODGKIN 型淋巴瘤新病人的典型检查**

1. 活检确诊
2. 周密病史和体检
3. 实验室检查
   全血细胞计数
   化学筛检(包括乳酸脱氢酶水平)
   $\beta_2$-微球蛋白
4. 影像检查
   胸片
   胸、腹、盆腔 CT 扫描
   正电子发射体层摄影(PET)或镓扫描(弥漫性大 B 细胞淋巴瘤及其他侵袭性组织学亚型病例须考虑)
5. 进一步活检
   骨髓
   如活检可能改变治疗,其他任何可疑部位皆须活检

**表 195-7**

**非 HODGKIN 型淋巴瘤分期**

| | |
|---|---|
| Ⅰ期 | 累及单一淋巴结区(Ⅰ)或单一淋巴外脏器或部位($Ⅰ_E$) |
| Ⅱ期 | 累及膈同侧 2 个或以上淋巴结区(Ⅱ)或局限性累及淋巴外脏器或部位及同侧膈 1 个以上淋巴结区($Ⅱ_E$) |
| Ⅲ期 | 累及膈肌两侧淋巴结区(Ⅲ),可能同时局限性累及淋巴外脏器或部位($Ⅲ_E$),或累及脾($Ⅲ_S$),或二者皆有($Ⅲ_{SE}$) |
| Ⅳ期 | 弥漫或播散性累及 1 个以上淋巴外脏器或组织,有时伴有相关淋巴结肿大 |

仿 Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res, 1971, 31:1860 - 1861.

## 治疗

淋巴瘤可能表现为低活性(indolent)也可能以侵袭性方式出现。很多肿瘤的表现互异,但在同一类别内,则常受病损所在部位、肿瘤大小和病人功能状态的影响,有些淋巴瘤至少在初期可以观察处理,但在另一些情况如脊髓受压时(第 457 章),则为内科急症。重要的是治疗开始前,要考虑到以下 3 个问题:(1)治疗是否具有根治性?(2)治疗能使病人存活时间延长吗?(3)治疗能使症状缓解吗?

局限性 MALT 淋巴瘤有时可由手术切除而获根治。为了避免化疗开始后可能发生的穿孔和出血等并发症,切除结肠和小肠淋巴瘤有时也是稳妥的。脾切除术(splenectomy)能改善血细胞缺乏,显症性脾肿大(splenomegaly)病人有时可以做姑息性治疗。除以上情况外,手术对非 Hodgkin 型淋巴瘤的治疗即无何意义。

放射治疗(radiotherapy)常单独或与化学治疗(chemotherapy)联合用于局限性病变的治疗,有时在化疗之后继以放疗,巩固大型损害的治疗功效。放疗还可用作显症性复发部位的姑息治疗。

多数病例都需化疗,单药或联合用药不一。美国已有两种单克隆抗体获准用于滤泡性非 Hodgkin 型淋巴瘤的治疗,对侵袭性更强的组织学亚型也有效。

## 预后因素

各类非 Hodgkin 型淋巴瘤内,预后是随病人与肿瘤的相关因素而异的。应用最广的国际预后指数,就

**表 195-8**

**国际预后指数**

| | 危险因素量 | 完全有效率（%） | 5 年无复发存活率（%） | 5 年总存活率（%） |
|---|---|---|---|---|
| 所有病人 | | | | |
| 不利因素（年龄 >60 岁，LDH ↑，工作状态 2 ~ 4，结外受累部位 >1，安阿伯分期Ⅲ或Ⅳ期） | | | | |
| 低 | 0 或 1 | 87 | 70 | 73 |
| 中低 | 2 | 67 | 50 | 51 |
| 中高 | 3 | 55 | 49 | 43 |
| 高 | 4 或 5 | 44 | 40 | 26 |
| 年龄校正指数，≤60 岁病人 | | | | |
| 不利因素（LDH ↑，工作状态 2 ~ 4，安阿伯分期Ⅲ或Ⅳ期） | | | | |
| 低 | 0 | 92 | 86 | 83 |
| 中低 | 1 | 78 | 66 | 69 |
| 中高 | 2 | 57 | 53 | 46 |
| 高 | 3 | 46 | 58 | 32 |

LDH = 乳酸脱氢酶。

仿 Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 1993, 329:987 - 994.

是用于非 Hodgkin 型淋巴瘤预后评估的（表 195-8），综合考虑以下 5 项因素：年龄，工作状态，乳酸脱氢酶（LDH）水平，结外病变数量，分期。风险类别则是由提示预后不良的情况多少决定的。风险类别可用来测定经激烈联合化疗获得完全缓解的概率和存活概率。这项指数主要用于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，但也可用于外周 T 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤。

影响预后的其他因素还有肿瘤大小，细胞遗传学情况，细胞增生速率，$\beta_2$-微球蛋白水平，*bcl-2* 蛋白表达，*p53* 基因突变等。近顷研究提示 cDNA 或寡核苷酸微阵（oligonucleotide microarrays）测定的基因表达状况鉴定的基因，可能比现在应用的临床预后因素更能反映预后情况。

## 非 HODGKIN 型淋巴瘤分型

### T/B 前体细胞淋巴瘤

#### T/B 前体成淋巴细胞性淋巴瘤

这些肿瘤中，淋巴结或其他实体组织浸润的细胞，形态和免疫表型与 B/T 细胞急性成淋巴细胞性白血病（第 193 章）时所见不成熟细胞是相同的。以淋巴结病为主，骨髓受累轻微或无的病例，常分类为**成淋巴细胞性淋巴瘤**（lymphoblastic lymphoma），而骨髓中瘤细胞数 >25% 的病例，则是**成淋巴细胞性白血病**（lymphoblastic leukemia）。这样区分是人为的，反映疾病分期而非诊断上的不同。这些肿瘤儿童比成人常见得多。

B 细胞前体淋巴瘤常以实体瘤出现，累及皮肤和骨，而 T 细胞肿瘤则常以纵隔肿物出现，累及 CNS。成淋巴细胞淋巴瘤病人，约 90% 都是 T 细胞表型，而以急性成淋巴细胞白血病出现的病人，85% 是 B 细胞前体表型。预后不良因素有 CNS 受累，分期Ⅳ，LDH 水平增高等。

治疗

T 成淋巴细胞淋巴瘤须以增强化疗方案治疗。B 前体成淋巴细胞淋巴瘤一般须参照急性成淋巴细胞白血病的方案进行治疗（第 193 章）。这些方案中都常有阿糖胞苷（cytarabine）和大剂量氨甲蝶呤（methotrexate），并常需长期维持疗法。对 CNS 的鞘内化疗、大剂量氨甲蝶呤或颅照射的预防疗法，也是这些方案的内容。

### 成熟 B 细胞淋巴瘤

#### 小淋巴细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病

小淋巴细胞淋巴瘤时，淋巴结或其他组织中浸润的细胞，形态和免疫表型都与慢性淋巴细胞白血病时相同。患者多无症状，常常是以其他原因做血细胞计数时作出诊断的。患者常有淋巴结病或脾肿大。疲惫亦常见。患者可因低丙球血症（hypogammaglobulinemia）而易致感染。还可能发生自身免疫血小板减少，自身免疫中性粒细胞减少，红细胞再生障碍等。类固醇、免疫球蛋白静注及脾切除术治疗这些自身免疫病可能收效。有些病例可能转化为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（Richter 综合征），预后不良。无不利因素的病例，中位数存活期在 10 年以上，这些病人常以观望疗法处置。但病情进展迅速或为显症性淋巴结病，以及出现细胞减少的病例，仍须治疗。但治疗必须因人制宜，因为治疗并非根治性，而患者常已年届高龄。苯丁酸氮芥（chlorambucil）或环磷酰胺（cyclophosphamide）单药治疗（第 191 章）有效，但氟达拉宾（fludarabine）有效率更高。后者还可与环磷酰胺、单克隆

抗体或二者联合应用。侵袭性更强的淋巴瘤,亦可选用联合化疗方案。抗CD20抗体利托单抗(rituximab)已在临床应用,另一针对CD25抗原的单克隆抗体阿妥珠单抗(alemtuzumab),在美国亦已获准应用。同种造血干细胞移植可能根治此症,但很少有病人忝列此疗法候选对象。

## 黏膜相关性淋巴组织的结外边缘区淋巴瘤(MALT淋巴瘤)

MALT淋巴瘤是低活性肿瘤,起源与上皮细胞有关,最常见于胃肠道、涎腺、乳腺、甲状腺、眼眶、结膜、皮肤和肺等处。这些肿瘤一度被认为是良性"假淋巴瘤"(pseudolymphoma),多数病例诊断时都在Ⅰ、Ⅱ期,但也有些病例组中,约30%病例已播散到骨髓或其他部位。这些淋巴瘤可以在很长时期内保持局限性。开始可以手术或照射局部施治,很多病例可获治愈。其他病例和经此治疗无效的病例,可按滤泡性淋巴瘤方案治疗。

抗生素清除幽门螺杆菌(*H. pylori*),可使半数以上胃MALT淋巴瘤消退,但聚合酶链反应(polymerase chain reaction)证明很多病人仍有微量残余病变,因此这种疗法的长期转归仍待澄清。损害侵袭较深,已有淋巴结转移,或为t(11;18)染色体易位,抗生素治疗可能收效的概率较差。胃或其他部位的MALT淋巴瘤如已有播散性淋巴结转移,治疗即与播散性滤泡性淋巴瘤相似。骨髓受累似不影响原发损害治疗后的预后。患者肿瘤可能不只一处,但都可以局部疗法成功施治。因此结性淋巴瘤的常用分期方案对MALT淋巴瘤的转归似无预测作用。

## 滤泡性淋巴瘤

美国所见低活力即"低度"淋巴瘤中,绝大多数都是滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)。按大转化细胞(中心胚体,centroblast)所占比例,可将滤泡性淋巴瘤分为3度。1度和2度滤泡性淋巴瘤表现和治疗相同,将在此节讨论;3度滤泡性淋巴瘤的临床过程可能更富侵袭性,故常按弥漫性大B细胞淋巴瘤治疗。

滤泡性淋巴瘤病人多无症状。患者最常诉述的是无痛性淋巴结肿大。有些病人可因肺或纵隔受累而有咳嗽、呼吸困难,也可能有胸膜积液。还有些病人可因膈下或脾受累而有腹痛及腹胀。少数病例为发热、盗汗、消瘦等系统症状。

### 治疗

#### 局限性病变

约5%~15%病例诊断时为局限性病变(Ⅰ期或轻微Ⅱ期),这些病例一般以累及区照射(involved-field radiation)方式治疗,多数病例组中,5年无病存活率都在50%以上,总体存活率70%~100%。有些回顾性病例分析指出照射佐以化疗转归更好。

#### 晚期病变

滤泡性淋巴瘤病人,诊断时大多都已波及甚广。这些病人的中位数存活期约8~10年。病损自行消退的案例虽有报道,但转为侵袭性更烈的组织型者也多达1/3。发生转化(transformation)的病例,临床过程常更富侵袭性,预后亦差。

滤泡性淋巴瘤的起始治疗选项甚多。无症状病例特别是年事已高或有其他内科病的患者,常以"守望"(watch and wait)疗法处置。前瞻性试验证明此法处治不会影响总存活率,有时病人可以观察很长时期,才需治疗。●

大多数滤泡性淋巴结病人,最终都会由于淋巴腺病的发展或有症状,脾肿大,胸膜渗漏,或血细胞缺乏等原因而需给予治疗,如苯丁酸氮芥或环磷酰胺单药治疗。有些病例可用破坏性较低的联合化疗,如环磷酰胺,长春新碱(vincristine),泼尼松(prednisone)的CVP疗法。有些病例医师可能更愿选择包括环磷酰胺、多柔比星(doxorubicin)、长春新碱和泼尼松的CHOP疗法。氟达拉宾单用或与米托蒽醌(mitoxantrone)合用亦可收效。作用较强的治疗方案,有效率和持续时间虽常较多,但前瞻性试验并未证实任何特定化疗方案能使滤泡性淋巴瘤的总存活率获得提高。●

几乎所有滤泡性淋巴瘤细胞都表达CD20抗原,最先获准用于人类癌症治疗的单克隆抗体就是抗CD20的利托单抗。常规化疗中加用本品,可以取得完全分子缓解,血液和骨髓*bcl-2*基因重排消失,无病存活率提高。在有些临床试验中,初期化疗加用干扰素-α,也可使总存活率提高。干扰素与以蒽环类药物(anthracyclines)为主的烈性化疗合用,并用较大剂量,转归明显为佳。但在美国,由于干扰素的副作用和疗效报道情况不一,因此滤泡性淋巴瘤初期治疗时,一般不用干扰素。

**补救治疗**

初期化疗有效率在 50% 以上，一般持续 1 ~ 3 年。但滤泡性淋巴瘤几乎所有病例最后都会发展为晚期病变。复发病例再治常仍有效，一般仍以同药治疗，但反复治疗下有效期也会不断缩短。约 50% 滤泡性淋巴瘤病例利托单抗治疗有效，但完全有效的不到 10%，故利托单抗的确切作用，现仍未详。有些利托单抗治疗无效的病例，钇-90 放射标记的抗 CD20 抗体依托单抗(ibritumomab)治疗有效，但其确切作用现亦未详。有些复发性滤泡性淋巴瘤病人，干扰素-α 治疗有效。局限部位显症性病变，放疗亦可收效。

同种造血干细胞移植，可能治愈一些复发性滤泡性淋巴瘤，但与移植有关的死亡率甚高。自体造血干细胞移植后，也有取得长期缓解的，但自体移植作用现仍未详。

## 套细胞淋巴瘤

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)是小淋巴细胞构成的 B 细胞肿瘤，可能类似小淋巴细胞淋巴瘤或滤泡性淋巴瘤。最常见于老人，诊断时一般已到晚期。男子受累较多，结外病变特别是 Waldeyer 环和胃肠道常被累及。套细胞淋巴瘤是多发性淋巴瘤

**表 195-9**

**弥漫性大 B 细胞淋巴瘤联合化疗方案**

| | 方案 | 剂量($mg/m^2$) | 用药日 | 频率 |
|---|---|---|---|---|
| CHOP | | | | |
| | 环磷酰胺 | 750 IV | 1 | q21d |
| | 多柔比星 | 50 IV | 1 | |
| | 长春新碱* | 1.4 IV | 1 | |
| | 泼尼松(固定剂量) | 100 PO | 1 ~ 5 | |
| | +/-利托单抗 | 375 IV | 1 | |
| m-RACOD | | | | |
| | 氨甲蝶呤 | 200 IV | 8 及 25 | q21d |
| | 博来霉素† | 4 IV | 1 | |
| | 多柔比星 | 45 IV | 1 | |
| | 环磷酰胺 | 600 IV | 1 | |
| | 长春新碱* | 1.4 IV | 1 | |
| | 地塞米松 | 6 PO | 1 ~ 5 | |
| | 亚叶酸 | 10 PO | 氨甲蝶呤后 24 小时，以后 q6h 共 8 剂 | |
| ProMACE/CytaBOM | | | | |
| | 泼尼松 | 60 PO | 1 ~ 14 | q28d |
| | 多柔比星 | 25 IV | 1 | |
| | 环磷酰胺 | 650 IV | 1 | |
| | 依托泊苷 | 120 IV | 1 | |
| | 阿糖胞苷 | 300 IV | 8 | |
| | 博来霉素 | 5 IV | 8 | |
| | 长春新碱* | 1.4 IV | 8 | |
| | 氨甲蝶呤 | 120 IV | 8 | |
| | 亚叶酸 | 25 IV | 氨甲蝶呤后 24 小时，以后 q6h 共 5 剂 | |
| MACOP-B | | | | |
| | 氨甲蝶呤 | 400 IV | 8 | q28d × 3 |
| | 多柔比星 | 50 IV | 1 及 15 | |
| | 环磷酰胺 | 350 IV | 1 及 15 | |
| | 长春新碱* | 1.4 IV | 8 及 22 | |
| | 泼尼松(固定剂量) | 75 PO | 每日 1 剂 12 周 | |
| | 博来霉素 | 10 IV | 28 | |
| | 亚叶酸 | 15 PO | 氨甲蝶呤后 24 小时，以后 q6h 共 6 剂 | |

* 长春新碱剂量常取整数 2 mg。

† 博来霉素总量 10 mg。

**表 195-10**

**晚期侵袭性非 HODGKIN 型淋巴瘤治疗方案的前瞻性随机比较**

| | 完全缓解(%) | 部分缓解(%) | 30年无病存活率(%) | 3年总存活率 | 致死性中毒(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| CHOP | 44 | 36 | 41 | 54 | 1 |
| m-BACOD | 48 | 34 | 46 | 52 | 5 |
| ProMACE/CytaBOM | 56 | 31 | 46 | 50 | 3 |
| MACOP-B | 51 | 32 | 41 | 50 | 6 |

CHOP＝环磷酰胺,多柔比星,长春新碱,泼尼松;MACOP-B＝氨甲蝶呤,多柔比星,环磷酰胺,长春新碱,泼尼松,博来霉素,亚叶酸;m-BACOD＝氨甲蝶呤,博来霉素,多柔比星,环磷酰胺,长春新碱,地塞米松,亚叶酸;ProMACE/CytaBOM＝泼尼松,博来霉素,环磷酰胺,依托泊苷,阿糖胞苷,博来霉素,长春新碱,氨甲蝶呤,亚叶酸。

仿 Fisher R, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with htree intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 1993, 328:1002－1006.

性息肉病(multiple lymphomatous polyposis)的最常见病因,初次检查时即应以内镜检查胃肠道。

套细胞淋巴瘤是非 Hodgkin 型淋巴瘤常见类型中预后较差的一种,中位数存活期约3～4年。虽然有迹象提示积极化疗可使套细胞淋巴瘤的预后改善,但常规化疗方案似不能根治此症。病人初次缓解期间,自体造血干细胞移植可能提高存活期,但尚未就此进行随机试验,也不清楚病人是否由此得到治愈。同种移植作用也在评估中。

## 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma)是非 Hodgkin 型淋巴瘤中最常见类型,但在遗传和形态学特征上则是异质性的。症状和体征与其他亚型相似,但比滤泡性淋巴瘤病人更易发生 B 症状和肿瘤局部症状。

### 治疗

#### 局限性病变

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤病人中,有多达30%的病例是Ⅰ期或轻微Ⅱ期损害,有时能由照射治愈,但联合疗法更易奏效。局限型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的常规疗法是短程(3～4轮)蒽环类药物为主(如CHOP)的化疗(见后文),再做累及区照射。此法治疗,疗效与完全8轮化疗相当。[●]但照射毒性可能过大的病人(如涎腺照射后脱齿或口干)可能仍以足量8轮化疗为宜。

#### 晚期病变

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的积极联合化疗,已有30份以上前瞻性随机试验的比较报告,能治愈弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的联合化疗方案有十多种。这些方案大多是以烷化剂、蒽环类、长春碱和皮质类固醇联合应用,但也有些方案是以博来霉素、氨甲蝶呤,阿糖胞苷和依托泊苷(etoposide)等联合治疗的(表195-9)。所有这些化疗方案,完全回应率都约60%～80%,这些病人中,约50%～60%能获得长期无病存活。美国西南癌症研究组曾对第一代 CHOP 方案与其他用药多达8种的方案(表195-10)作过大规模试验,得出的结论是其他化疗方案并不比 CHOP 好,因此 CHOP 已成为美国的规范疗法,但有些专家还是认为其他含蒽环类药物的方案更好。近来在60～80岁高龄患者中进行的前瞻性随机试验肯定 CHOP 中加用利托单抗,总存活率比不加用该药的 CHOP 疗法更好(表195-11)。[●]故 CHOP 与利托单抗合用,在美国已成为所有年龄组成人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤治疗的金标准。

造血生长因子的应用,使得化疗可以用到更大剂量,各轮化疗也可以在更短时间内完成。有预后不利因素的病人,大剂量化疗后继以自体造血干细胞移植巩固治疗的作用,也有几项前瞻性试验报道。结果虽不尽一致,但初次缓解后移植的好处,已被一些试验

**表 195-11**

**弥漫性大 B 细胞淋巴瘤老年病人 CHOP 化疗与 CHOP＋利托单抗的比较**

| | CHOP | CHOP＋利托单抗 | $p$ |
|---|---|---|---|
| 完全回应 | 63% | 76% | 0.005 |
| 2年无事件存活率 | 38% | 57% | <0.001 |
| 2年总存活率 | 57% | 70% | 0.007 |

CHOP＝环磷酰胺,多柔比星,长春新碱,泼尼松。

仿 Coiffoer B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chmotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med, 2002, 346:235－242.

所证实，很多专家主张适选病例应早期实施移植。

**补救疗法**

初期化疗取得缓解后又复发的病人，已推出不同化疗方案，这些方案中常用药物有顺铂，卡铂，异环磷酰胺等，有效率在 50% 以上，但能达到长期无病存活的只有 10% ~15%。大剂量化疗后继以自体造血干细胞移植，治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤复发，已被认可。复发病人如常规补救化疗仍能收效，约 40% 可望由移植获得长期无病存活。

## 纵隔大 B 细胞淋巴瘤

原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤源出胸腺，青年妇女最为常见。此病的特点是纵隔有一肿块，并常引起咳嗽、胸痛及上腔静脉综合征（superior vena cava syndrome）等症候。

多数病例的病变都限于胸部和颈。肿块极大（>10 cm）或有癌性胸水存在，提示预后不良。纵隔大 B 细胞淋巴瘤的治疗除弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的初期化疗外，多数病例还须继以巩固性放疗。预后则与其他弥漫性大 B 细胞淋巴瘤病人相似。复发常在结外部位，如 CNS，胃肠道，肝，卵巢，肾等。

## BURKITT 淋巴瘤

Burkitt 淋巴瘤是高度侵袭性 B 细胞淋巴瘤，儿童和免疫抑制者比健康成人多见。常有广泛性结外病变。地方性 Burkitt 淋巴瘤，赤道非洲儿童发生最多。患儿常有颌骨受累。美国儿童最常见的是散发性 Burkitt 淋巴瘤。男性受累较多。儿童和成人都常有腹腔大量病变，有时累及肾、卵巢和乳腺。约 1/3 病例累及骨髓。

肿瘤进展可极快，故应尽快开始治疗。由于瘤组织量大，增生迅速，又对化疗极为敏感，故可发生肿瘤崩解综合征（tumor lysis syndrome）。患者常以疗程较短的高强度专用方案治疗。CNS 预防须作鞘内化疗或予大剂量氨甲蝶呤。

## B 细胞淋巴瘤的罕见类型

有几种罕见类型淋巴瘤，临床表现不同。**淋巴浆细胞性淋巴瘤**（lymphoplasmacytic lymphoma）是一种低活性淋巴瘤，常累及骨髓、末梢血液和脾。患者常有一种 IgM 异常蛋白（副蛋白，paraprotein）即 Waldenström 巨球蛋白血症（macroglobulinemia）而有高黏度（hyperviscosity）、自身免疫现象或神经病等症候（第 196 章）。血浆提取（plasmapheresis）可使高黏度症状减轻。治疗可用烷化剂、联合化疗或氟达拉宾。利托单抗亦有效。**脾边缘区淋巴瘤**（splenic marginal zone lymphoma）也是一种低活性淋巴瘤，常表现为脾肿大和淋巴细胞增多。患者常有单克隆丙球病。末梢淋巴结病则不常见。脾切除对贫血和血小板减少有效。单药化疗或以蒽环类药物为基础的联合化疗皆可，干扰素治疗有效亦有报道。**结边缘区 B 细胞淋巴瘤**（nodal marginal zone B-cell lymphoma）是一种常伴有全身淋巴结病的低活性病变，临床经过和预后都与慢性淋巴细胞白血病（CLL）相似，治疗亦与后者相似。**血管内大 B 细胞淋巴瘤**（intravascular large B-cell lymphoma）是由浸润小血管腔的细胞引起的，常有广泛性结外受累。局灶性神经缺失和精神改变亦常见。多数病例都是尸检时诊断的，但联合化疗收效持久亦有报道。**原发性渗漏性淋巴瘤**（primary effusion lymphoma）与 HHV-8 有关，见于 HIV 感染及其他免疫抑制病人，浆膜腔渗漏，但无末梢淋巴腺病。虽经化疗预后仍不良。

# 成熟 T 细胞淋巴瘤

## 蕈状肉芽肿病

蕈状肉芽肿病（蕈状真菌病，mycosis fungoides）常被视为皮肤 T 细胞淋巴瘤，中老年病人居多，为低活性恶性损害。临床经过常由孤立性斑片或斑块发展为广泛的厚实斑块，进而发展为多发性皮肤肿瘤，并可破溃（第 474 章）。部分病例以广泛性红皮病（generalized erythroderma）出现，循环中有瘤细胞，即所谓 Sézary 综合征。病程晚期淋巴结和内脏亦可受累。

### 治疗

局限性斑片或斑块性损害，如照射野不大，可由皮肤化疗治愈。早期（体表面积 <10%）病例常做皮肤导向治疗，内容可含紫外线照射，类固醇外用，局部氮芥等。

较晚期病例常能受惠于全皮电子束治疗即体外光敏治疗（光免疫化学疗法，extracorporeal photopheresis）。药物治疗可用干扰素 -α，维甲酸类，单克隆

抗体,融合毒素(白喉毒素-IL-2融合毒素)(denileukin diftitox),传统胞毒化疗药物,以及骨髓移植等。但治疗一般都是姑息性的。

## 成人T细胞淋巴瘤或白血病

成人T细胞淋巴瘤或白血病与HTLV-1感染有关(第372章),最常见于日本南部和加勒比地区。感染者多无症状,有生之年发生成人T细胞淋巴瘤或白血病的风险约3%。

患者可能发生急性白血病,侵袭性淋巴瘤,也可能是低活性淋巴细胞增生症。多数病例都是侵袭性病变,而以全身性淋巴结病、肝脾肿大、皮肤浸润和血钙增高出现。很多病人循环中有典型瘤细胞,核为花状或三叶草状。

低活性病变有时可作观望,不予化疗。化疗最佳方案认识亦未趋同。5年存活率不到10%。

## 原发系统性退行性大细胞淋巴瘤

退行性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma)是$CD30^+$侵袭性T细胞非Hodgkin型淋巴瘤,最常见于青年男子。B细胞淋巴瘤也有表达$CD30^+$,形态学表现也相似的,但临床特征与其他弥漫性大B细胞淋巴瘤相同,故不被认为是此症的一部分。有一种形态学相似,生物学无关、临床表现不同的肿瘤:原发性皮肤退行性大细胞淋巴瘤,主要见于年龄较大的成人,属皮肤$CD30^+$淋巴细胞增生症(第476章)范畴。原发系统性退行性大细胞淋巴瘤特点是由t(2;5)染色体易位导致退行性淋巴瘤激酶(ALK)超量表达,而淋巴细胞正常是无该蛋白(ALK)检出的。

患者常有淋巴结病,皮肤、骨和胃肠道皆可受累。治疗一般皆用弥漫性大B细胞淋巴瘤时的类似方案。肿瘤表达ALK的病人,转归极佳,5年存活率70%~90%。复发病例可由自体造血干细胞移植治愈。

## 其他外周T细胞淋巴瘤

按世卫组织(WHO)分类,外周T细胞淋巴瘤大多被界定为"别无分类的外周T细胞淋巴瘤"。临床症候与侵袭性B细胞淋巴瘤相似,但系统症状(发热、盗汗、消瘦)及结外受累更为常见。诊断外周T细胞淋巴瘤须作免疫表型测定,明确T细胞起源。治疗一般皆用弥漫性大B细胞淋巴瘤类似疗法,但末梢T细胞淋巴瘤病人的转归要差得多(见表195-5)。完全缓解后又告复发的病人,有时可由自体造血干细胞移植治愈。

## T细胞淋巴瘤的非寻常亚型

像B细胞淋巴瘤一样,T细胞淋巴瘤也有罕见类型。T细胞淋巴瘤可有广泛性淋巴结病、发热、消瘦、皮疹和多克隆高丙球血症等症候。治疗结果与前述别未归类的外周T细胞淋巴瘤相似。**结外NK/T细胞淋巴瘤**(extranodal NK/T-cell lymphoma)一般发生在结外部位,特别是鼻出血、腭和鼻咽等处。鼻出血和面部受累时,即过去所谓致死性中线肉芽肿(lethal midline granuloma)。此症美国罕见,但东南亚和秘鲁不少。预后极劣,但局限性病变有时可由积极联合化疗和放疗治愈。**肝脾T细胞淋巴瘤**(hepatosplenic T-cell lymphoma)的特征是脾、肝、骨髓窦状隙浸润,引起肝脾肿大、系统症状和细胞缺乏。淋巴结病少见。患者多为青年男子,同种移植受体和免疫功能失常时似易发生此症。预后不良,化疗很少取得缓解。**肠病型T细胞淋巴瘤**(enteropathy type T-cell lymphoma)一般见于麸质(gluten)敏感性肠病患者(第141章),通常以腹痛、腹泻有时以肠穿孔出现。以去麸质(谷蛋白)膳食治疗乳糜泻,似能使淋巴瘤的发病风险减低。患者常处于营养不良境地,预后不良,但大系列规范治疗的病例分析尚未见到。**皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤**(subcataneous panniculitis-like T-cell lymphoma)表现为多发性皮下小结,故常误诊为脂膜炎。播散性病变时,常有发热、消瘦、肝脾肿大、全血细胞减少和血细胞吞噬现象(噬红细胞综合征,hemophagocytic syndrome)。弥漫性大B细胞淋巴瘤所用联合化疗、干扰素及放疗有时有效,但长期无病存活者甚少。

## 临床特殊情况

### 原发部位特殊的弥漫性大B细胞淋巴瘤

各种非Hodgkin型淋巴瘤的诊断和处理,深受淋巴起源部位和病人某些临床特征的影响,后者如孕妇

淋巴瘤，老人淋巴瘤，高度免疫抑制者淋巴瘤等。

约 30% 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤发生在结外，而某些结外部位伴随的独特临床表现，可能需要采取与淋巴结受累时不同的诊断或补充治疗措施。

原发性 CNS 淋巴瘤（第 457 章）病人眼常受累，故裂隙灯（slit lamp）检查皆不可少。手术切除原发性 CNS 淋巴瘤于人无益，手术的唯一作用是诊断。原发性 CNS 淋巴瘤对皮质类固醇极为敏感，大剂量氨甲蝶呤单用或与其他药物（如阿糖胞苷）合用收效最佳。常规化疗方案如 CHOP 则获益甚微。全脑照射也有效，但脑白质病（leukoencephalopathy）发生率极高，老人尤甚。放疗常用于治疗复发，而不是作为一期化疗的辅助。

原发性睾丸淋巴瘤（第 206 章）的治疗一般是睾丸切除术（orchectomy）后继以联合化疗。对侧睾丸常见复发，对此多数专家主张对阴囊作辅助性照射。CNS 亦常受累。一般主张作预防性鞘内化疗。晚期复发常见。

胃和消化道弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的治疗不同于胃 MALT 淋巴瘤，即使曾有 MALT 淋巴瘤史时。手术及辅助性照射或化疗可能治愈，但因胃切除术的相关发病率很高，故手术实很少进行。化疗方案与其他弥漫性大 B 细胞淋巴瘤时相似。有时化疗后再佐以放疗，但这样联合治疗功效如何，仍待澄清。

## 免疫削弱病人的淋巴瘤

非 Hodgkin 型淋巴瘤是 HIV 感染者 AIDS 界定病（AIDS-defining illness）（第 409 章），诊断另一 AIDS 界定病后，发生非 Hodgkin 型淋巴瘤的风险增长 150 倍以上。多数病例都是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤或 Burkitt 淋巴瘤。AIDS 相关淋巴瘤侵袭性强，常累及 CNS 及其他非寻常部位如消化道、肛门、直肠、皮肤、软组织等处（第 419 章）。对存活率不利的因素如 CD4 计数低，工作状态差，年龄大，晚期病变等。这些淋巴瘤的预后一般都差，中位数存活期约 6 个月。近来对工作状态好的病人，以化疗结合高活性抗反录病毒药物治疗，转归较好。由于 CNS 受累风险甚高，故一般都主张鞘内预防。

接受实体脏器移植的病人，发生非 Hodgkin 型淋巴瘤的风险也大为增加。这些淋巴瘤的组织学表现不一，但多与非免疫障碍病人的侵袭性淋巴瘤相似。以氨甲蝶呤治疗自身免疫病的病人和同种造血干细胞移植受体也能发生类似病变，特别是植入物 T 细胞匮乏时。这些移植后淋巴细胞增生症可在术后数周内发生，移植后实施严格免疫抑制者更易发生。结外受累常见，植入脏器亦常为淋巴瘤累及。减轻或终止免疫抑制，对移植后淋巴细胞增生症可能有效。有些专家主张应用阿昔洛韦（acyclovir）或更昔洛韦（ganciclovir），因为这些淋巴瘤常与 EBV 有关。其他病人需做联合化疗。利托单抗治疗收效亦有报道。

## 老人非 HODGKIN 型淋巴瘤

非 Hodgkin 型淋巴瘤病人中，半数以上是年逾 60 的老人，而老人的预后一般较差。这是由于药物治疗时中毒较多，缓解率较低，复发率较高，死于淋巴瘤外因素如心血管病的也较多，老人还可能有其他对预后不利的情况（表 195-8），这也是他们转归较差的原因。

已为老人专门开发出几种化疗方案，但能否改善治疗转归，现仍未详。有一点要提起注意：如果病人工作状态好，无并存病变（comorbid illness），不要只是由于年龄而随意削减剂量。

## 非 Hodgkin 型淋巴瘤与妊娠

妊娠期间发现非 Hodgkin 型淋巴瘤，是一个重大临床和伦理问题，须多学科协同处理（第 252 章）。胸部 X 线照相一般安全可行，但 CT 腹部和盆腔分期则常以超声代替。

有时可把治疗延至分娩后，但多数妇女的肿瘤都是可能治愈的，而治疗推迟，就可能使治愈概率减低。有些病人则可能由于上腔静脉综合征（superior vena cava syndrome）等情况而需立即治疗。妊娠 3 月后，即可给予足量常规化疗（如 CHOP），已有几项研究证明治愈概率甚高，而在儿童体质和智能方面，不致构成长期不利影响。虽然有些专家认为妊娠初 3 个月妇女要考虑治疗性流产，但在这种情况下，化疗也是可能取得成功的。

# 有时可能误作淋巴瘤的病变

可能与淋巴瘤混淆的最常见非典型淋巴细胞增生是对免疫刺激作出的各种反应。滤泡增生及弥漫

性T、B细胞增生,可见于多种自身免疫病(如Sjögren综合征),系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎和感染性病变(如EBV,巨细胞病毒,猫抓病)时(第164章)。虽经免疫学和分子检查,仍不能确诊的淋巴瘤,应严密观察。根据临床病程经过或以后实施的活检,一般都能解决问题。

除淋巴瘤外,还有几种罕见的淋巴细胞增生症,临床过程也不一样。**Castleman病**即血管滤泡性淋巴结增生(angiofollicular lymph node hyperplasia),淋巴增生常以血管玻璃样改变出现,但也有一亚类病人,是以淋巴滤泡增生和浆细胞片出现的。Castleman病的最常见表现是局限性淋巴质块,但有些病人为系统性疾病,而有发热、盗汗、消瘦、疲惫等症候。Castleman病的很多症候,都与HHV-8所致IL-8生成过多有关。播散性和浆细胞丰富型Castleman病可能发展为淋巴瘤。局限性Castleman病可以切除或照射治疗。系统性病型大剂量皮质类固醇治疗可能有效。激素治疗无效的病人,以弥漫性大B细胞淋巴瘤联合化疗方案治疗,有时亦能收效。

窦组织细胞增生并有巨淋巴结病(sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy)即**Rosai-Dorman病**是儿童和青年人中发生的大量淋巴结病,结外部位如皮肤、上气道、肠胃道、CNS等皆可受累。淋巴增生的典型特征是纤维包囊厚实,淋巴窦充胀,浆细胞集结,大组织细胞(常为非典型性)增生。此病常为自限性,但可伴有自身免疫溶血性贫血。

**淋巴瘤样丘疹病**(lymphomatoid papulosis)是$CD30^+$皮肤淋巴增生症中最良性损害(第476章)。活检时可能与原发性皮肤退行性大细胞淋巴瘤难以区分。损害常为单克隆性。红斑丘疹性损害起伏不一,结疤愈合。少数病例可能发展为退行性大细胞淋巴瘤。

## A级论证文献


❶Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: A randomized study from the Groupe D'Etude des Lymphomes Folliculaires. J Clin Oncol, 1997, 15:1110-1117.
瘤负荷量低的滤泡性淋巴瘤初期不治疗,泼尼莫司丁和干扰素-α治疗的随机对比研究,证明先作观望不会影响总存活率,有些病人可在长期观望后再做治疗。

❷Esdinili EZ, Anderson JR, Melvim F, et al. Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma. J Clin Oncol, 1985, 3:769-775.
分化不良的结节性淋巴瘤中度和激烈化疗的前瞻性比较试验证明:激烈化疗的有效率和持续时间虽较好,但任何化疗方案对滤泡性淋巴瘤的总存活率一般皆无影响。

❸Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with ehemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 1998, 339:21-26.
单用化疗和化疗+放疗治疗中度和高度Hodgkin型淋巴瘤的比较。

❹Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med, 2002, 346:235-242.
作者等的前瞻性研究证明:CHOP+利托单抗治疗老人弥漫性大B细胞淋巴瘤,比单用CHOP时总存活率高。

❺Haioun C, Lepage E, Gisselrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the prospective LNH87-2 protocol-a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study. J Clin Oncol, 2000, 18:3025-3030.
大剂量化疗对预后因素不利的侵袭性非Hodgkin型淋巴瘤患者存活率影响的前瞻性研究。

❻Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 1995, 333:1540-1545.
化疗敏感的非Hodgkin型淋巴瘤复发病人,自体骨髓移植与补救化疗的比较。


## 推荐阅读


Fisher RI. Overview of non-Hodgkin's lymphoma: Biology, staging, and treatment. Semin Oncol, 2003, 30(2 Suppl 4):3-9.
非Hodgkin型淋巴瘤评述,指出联合化疗仍是初治的常规疗法,但复发性侵袭性淋巴瘤仍对化

疗敏感时，则以大剂量化疗及干细胞移植为首选疗法。

Kourokis CT, Browman GP, Esmail R, et al. Chemotherapy for older patients with newly diagnosed, advanced-stage, aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review. Ann Intern Med, 2002, 136:144 – 152.

老人新诊断的晚期侵袭性非 Hodgkin 型淋巴瘤，如无重要并存疾病，以含蒽环类药物为主的联合化疗转归最佳。

Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphma. N Engl J Med, 2002, 346:1937 – 1947.

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤化疗后可以 DNA 微阵提示的分子预测器评估存活期。

(王贤才 译；王小磊，范鸰 校)

# 第196章

# 浆细胞病

Robert A. Kyle
S. Vincent Rajkumar

浆细胞病(plasma cell disorders)是肿瘤或潜在肿瘤性病变,分泌免疫球蛋白的单克隆性浆细胞来自免疫细胞(immunocytes)的B细胞系,特征是能分泌电泳和免疫学表现一致的(单克隆)蛋白。各单克隆蛋白(M蛋白,骨髓瘤蛋白或副蛋白)都有同一类别和亚类的两个多肽重(H)链和两个同一类型的多肽轻(L)链(第41章)。多肽重链以希腊字母命名:γ为免疫蛋白G(IgG),α为免疫球蛋白A(IgA),μ为免疫球蛋白M(IgM),δ为免疫球蛋白D(IgD),ε为免疫球蛋白E(IgE)。IgG有IgG1,IgG2,IgG3,IgG4等亚类;IgA有IgA1和IgA2两个亚类;IgM,IgD,IgE尚未发现亚类。轻链型号是κ和λ。在氨基酸序列上,重链和轻链都有"恒定"区("constant" region)和"可变"区("variable" region)。免疫球蛋白的类特异性是由重链(γ,α,μ,δ,ε)恒定区和轻链二主类(κ,λ)的一系列抗原测定界定的。免疫球蛋白分子可变区氨基酸序列,相当于抗体的活性抗原结合部位,恒定区则另有生物特性(第41章)。

## 单克隆蛋白的识别

检查单克隆蛋白(monoclonal proteins)(M蛋白),以琼脂糖凝胶电泳法(agarose gel electrophoresis)较好。免疫固定(immunofixation)则用于证实M蛋白的存在,区分免疫球蛋白类别和轻链型别。

### 血清分析

如果由于原因不明性软弱或疲劳、贫血、背痛、骨质疏松、溶骨性损害或自发性骨折、血沉加速、血钙增高、Bence Jones蛋白尿、肾功能障碍、免疫球蛋白缺乏或复发性感染等而疑为多发性骨髓瘤(multiple myeloma)或Waldenström巨球蛋白血症(macroglobulinemia)时,应作血清蛋白电泳。成人如有感觉运动性末梢神经病、腕管综合征(carpal tunnel syndrome)、顽固性心衰、肾病综合征(nephrotic syndrome)、直立性低血压或吸收不良,也应作此考虑,因为锋带或局限带即高度提示原发性系统性淀粉样变性(primary systemic amyloidosis)。

M蛋白在密度计描记时通常是以窄峰(像是教堂的尖顶)出现,琼脂糖凝胶上则为致密而分离的条带(图196-1)。如果蛋白电泳时发现峰或条带,或虽然蛋白电泳正常,但疑为多发性骨髓瘤或其相关病

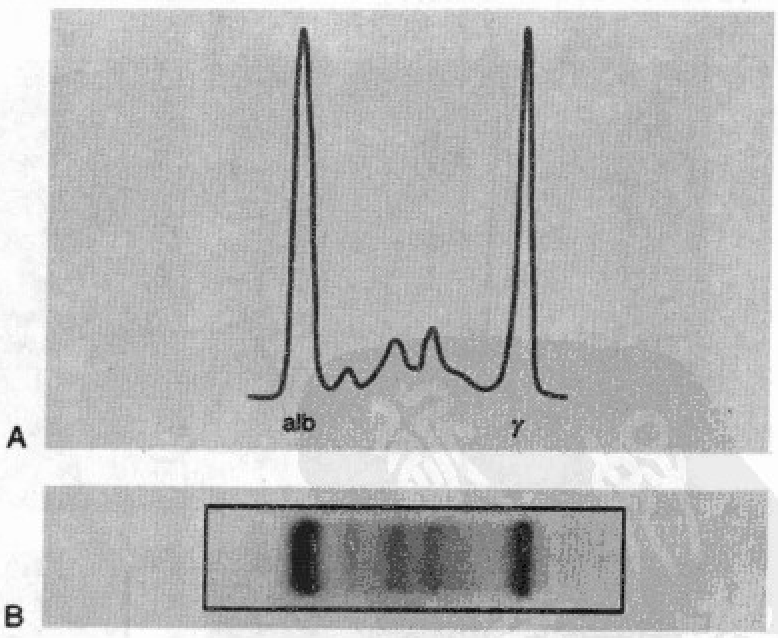



**图196-1**　A,琼脂糖凝胶电泳后密度计描记的血清蛋白多克隆型:γ迁移的窄底高峰。B,琼脂糖凝胶上血清电泳的单克隆型(阳极在左):密集而局限性条带为γ迁移的单克隆蛋白。(由Kyle RA, Katzmann JA. Immunochemical charaterization of immunoglobulins. In Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al〈eds〉: Manual of Clinical Laboratory Immunology. 5th ed. Washington DC: ASM Press, 1997, p 156. 美国微生物学会惠允引用。)

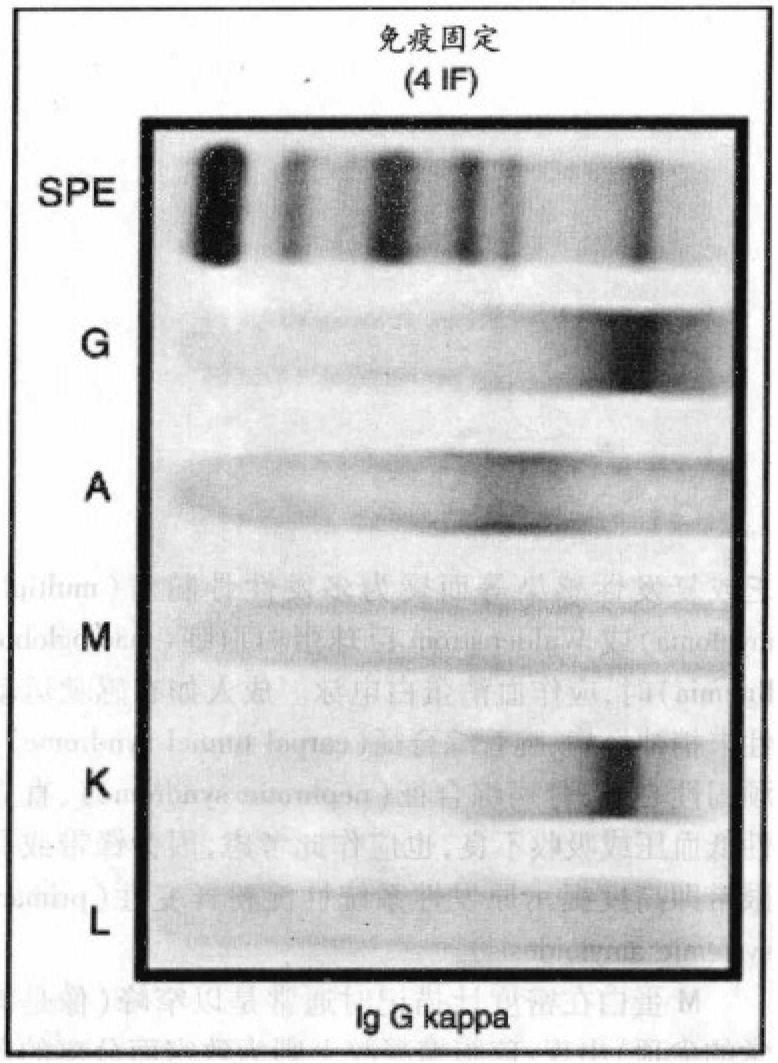



**图 196-2** 免疫固定法显示的免疫球蛋白 Gκ 单克隆蛋白。

变，应做免疫固定检查，因为它最易发现原发性淀粉样变性、孤立性浆细胞病和髓外浆细胞瘤以及多发性

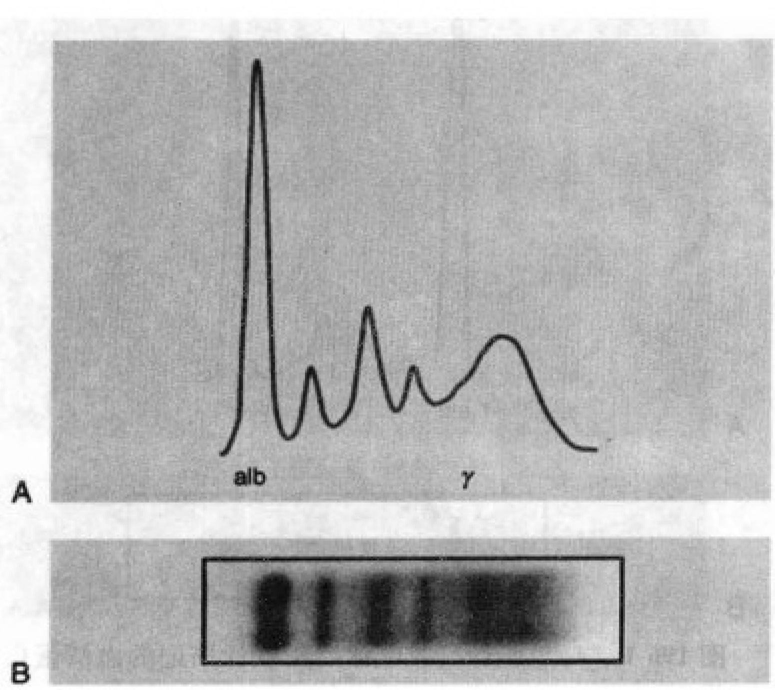



**图 196-3** A，琼脂糖凝胶密度计描记的多克隆型：γ 迁移的宽底高峰。B，琼脂糖凝胶电泳的多克隆型（阳极在左）。右侧条带宽，贯穿 γ 区。（由 Kyle RA，Katzmann JA. Immunochemical charaterization of immunoglobulins. In Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al〈eds〉: Manual of Clinical Laboratory Immunology. 5th ed. Washington DC: ASM Press, 1997, p 156. 美国微生物学会惠允引用。）

骨髓瘤和巨球蛋白血症成功治疗后的 M 蛋白（图 196-2）。免疫球蛋白（IgG, IgA, IgM, IgD, IgE）虽有 γ 组分，但它也见于 β-γ 和 β 区，IgG 实际上可以延伸到 $\alpha_2$-球蛋白区。因此 IgG M 蛋白范围可从慢 γ（阴极）延伸至 $\alpha_2$-球蛋白区。

有单克隆高峰的血清中，3% 还有另一免疫球蛋白类别的 M 蛋白，这种情况称为双克隆（双重）丙种球蛋白病（biclonal 〈double〉 gammopathy）。反之，多克隆免疫球蛋白增多时（1 种以上重链型号和 κ、λ 轻链具备，一般只限于 γ 区〈图 196-3〉），则是出现宽底高峰或宽带，这种情况与反应或炎症性过程有关。

M 蛋白出现，高度提示未定性单克隆丙球病（MGUS），多发性骨髓瘤，原发性淀粉样变性，Waldenström 巨球蛋白血症，或为其他淋巴细胞增生症（表 196-1）。还有些情况如溶血所致游离血红蛋白－触珠蛋白复合物，缺铁性贫血病人的大量转铁蛋

**表 196-1**

**浆细胞增生症的分类**

Ⅰ. 未定性单克隆丙种球蛋白病（MGUS）
- A. 良性（IgG, IgA, IgD, IgM，偶为游离轻链）
- B. 尚未发现能产生单克隆蛋白的相关肿瘤或其他病变
- C. 双克隆丙球病
- D. 特发性 Bence Jones 蛋白尿

Ⅱ. 恶性单克隆丙种球蛋白病
- A. 多发性骨髓瘤（IgG, IgA, IgD, IgM，游离轻链）
  1. 明显多发性骨髓瘤
  2. 潜在多发性骨髓瘤
  3. 浆细胞性白血病
  4. 非分泌性骨髓瘤
  5. IgD 骨髓瘤
  6. 骨硬化性骨髓瘤（POEMS 综合征）
  7. 孤立性骨浆细胞瘤
  8. 髓外浆细胞瘤
- B. Waldenström 巨球蛋白血症
  1. 其他淋巴细胞增生症

Ⅲ. 重链病（HCD）
- A. γ-HCD
- B. α-HCD
- C. μ-HCD

Ⅳ. 隐球蛋白血症

Ⅴ. 原发性淀粉样变性（AL）

仿 Kyle RA. Classification and diagnosis of monoclonal gammopathies. In Rose NR, Friedman H, Fahey JL(eds). Manual of Clinical Laboratory Immunology. 3rd ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1986, p 152. 美国微生物学会（ASM 出版社）惠允引用。

IgG = 免疫球蛋白 G；POEMS = 多神经病，脏器肿大，内分泌病，M 蛋白，皮肤改变。

白,纤维蛋白原出现等,偶亦可使M蛋白在血清中出现。另一方面,M蛋白与其他血浆成分络合,IgG聚集、IgA多聚体、IgM二聚体等情况时,可使M蛋白在琼脂糖凝胶上显示为较宽条带,或为密度描记时的宽峰。

总蛋白浓度、β和γ球蛋白水平、免疫球蛋白定量测定都在正常范围时,也可能有M蛋白存在。小M蛋白可能隐藏在正常β或γ区而被疏漏。再者,单克隆轻链(Bence Jones蛋白尿)也偶能从琼脂糖凝胶中见到。但在重链病时,M成分一般不明显。

### 血清黏度测定

IgM单克隆水平>4 g/dL,IgA或IgG>5 g/dL,或病人发生鼻出血、视力模糊或其他血黏度增高症候时,应作血清黏度(serum viscosity)测定。

### 尿液分析

量杆法(浸渍检查法,dipstick test)对Bence Jones蛋白(尿中单克隆轻链)不敏感。硫柳酸即Exton试剂与浸渍法虽好,但一般更推荐经充分浓缩的24小时尿样免疫固定法检查此物。Bence Jones蛋白可由高峰大小和24小时尿样中蛋白总量进行定量。年逾四旬的成人如有原因不明性肾病综合征(第119章),也应作免疫固定试验,如尿中有单克隆轻链,即高度提示原发性淀粉样变性即轻链沉积病。

## 未定性单克隆丙种球蛋白病

**未定性单克隆丙种球蛋白病**(monoclonal gammopathy of undetermined significance;MGUS)(良性单克隆丙球病)指无多发性骨髓瘤、淀粉样变性及其他相关疾病证据的人,有M蛋白存在。对此不宜冠以"良性",因为不知道产生这种M蛋白的机制今后是保持稳定,还是发展为显症性疾病。MGUS的特征是血清M蛋白浓度<3 g/dL;骨髓中浆细胞量<10%;尿中M蛋白量甚少或无;无溶骨性损害、血钙增高和肾功能障碍;最重要的是M蛋白量稳定,不致发生其他异常。

### 发生率

半数以上血清有M蛋白检出的病人,最初都是诊断为MGUS(图196-4)。50岁以上群体中,MGUS的发生率是1%,70岁以上老人中为3%。由于发生率很高,因此必须注意确定这种M蛋白今后是保持良性,还是演变为多发性骨髓瘤,淀粉样变性,巨球蛋白血症,或其他淋巴细胞增生症。

### 预后

据一组241例似为良性单克隆丙球病(即已排除多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、淀粉样变性、淋巴瘤及其相关疾病)的分析,20年中发生多发性骨髓瘤及其他相关病变的是33%。从发现M蛋白到诊断严重病变的相隔时间为2~29年(中位数10年)。

美国明尼苏达州东南地区1960—1994年诊断的

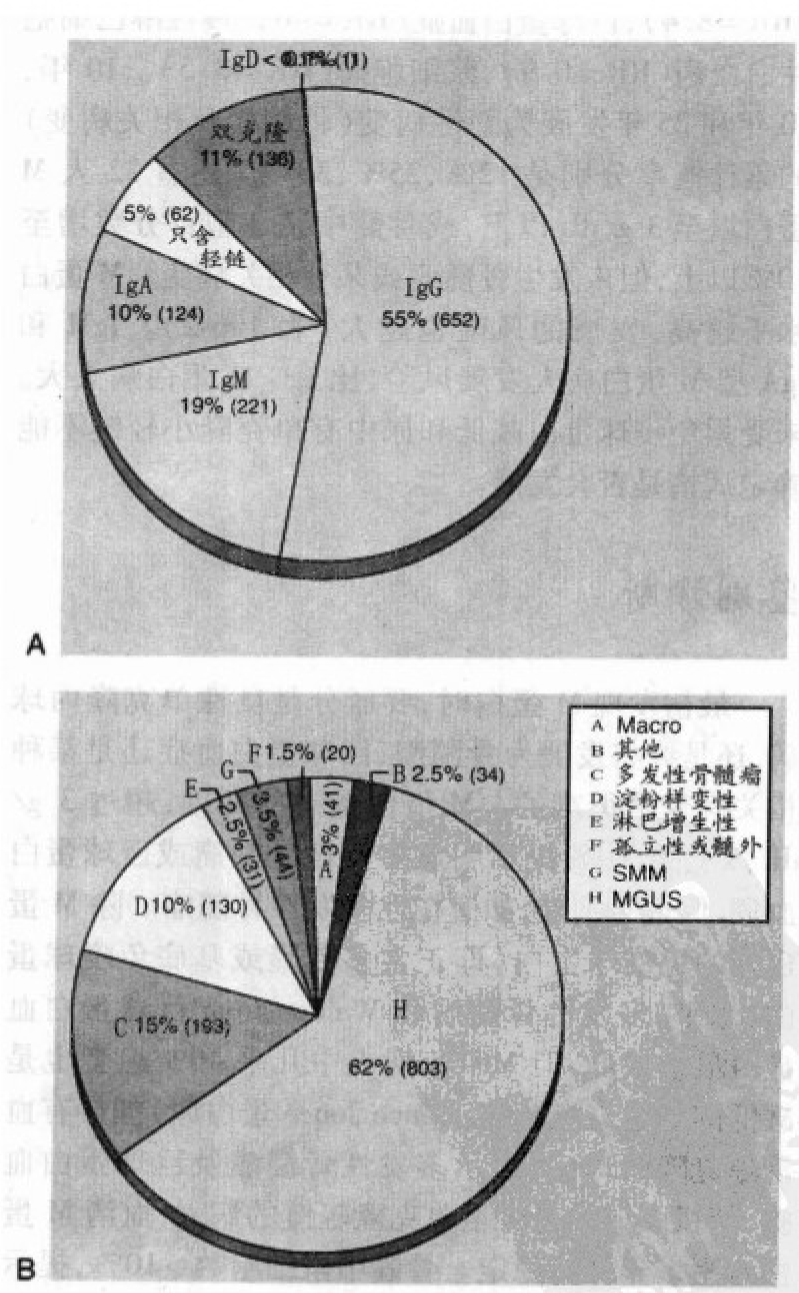



**图196-4** A. 2000年Mayo医院1196例血清单克隆蛋白分属情况。B, 2000年Mayo医院1296例单克隆丙球病的诊断。Ig=免疫球蛋白;Macro=巨球蛋白血症;MGUS=未定性单克隆丙球病;SMM=潜在多发性骨髓瘤。

**表 196-2**

**单克隆(M)蛋白量与发展为骨髓瘤及相关病变的风险**

| M 蛋白量 (g/dL) | 10 年发展风险 (%) | 20 年发展风险 (%) |
|---|---|---|
| ≤0.5 | 6 | 14 |
| 1.0 | 7 | 16 |
| 1.5 | 11 | 25 |
| 2.0 | 20 | 41 |
| 2.5 | 24 | 49 |
| 3.0 | 34 | 64 |

1384 例 MGUS,在 11 009 人 - 年随访中,115 例发展为多发性骨髓瘤(与对照组对比的相对风险〈RR〉= 25),IgM 淋巴瘤(RR = 2.4),原发性淀粉样变性(RR =8.4),巨球蛋白血症(RR =46),慢性淋巴细胞性白血病(RR =0.9),浆细胞瘤(RR =8.5)。10 年、20 年和 25 年发展为恶性病变(骨髓瘤及相关病变)的累计概率分别是 12%,25%,30%。还有 32 人 M 蛋白增至 3 g/dL 以上,或骨髓中浆细胞百分数增至 10% 以上,但未发生骨髓瘤或某一相关病变。M 蛋白水平越高,发展的风险也越大(表 196-2)。IgM 和 IgA 型 M 蛋白病人发展风险,比 IgG M 蛋白病人大。未受累免疫球蛋白减低和尿中有单克隆小轻链不能确定病情是否会发展。

## 鉴别诊断

最初发现 M 蛋白时,要区分是良性单克隆丙球病,还是终将发展为骨髓瘤、巨球蛋白血症还是某种相关病变是很难的。M 蛋白量有些帮助,超过 3 g/dL 以上的,一般提示明显多发性骨髓瘤或巨球蛋白血症,但也有例外,如潜在性多发性骨髓瘤。除 M 蛋白外的免疫球蛋白(即正常多克隆或基底免疫球蛋白)水平,多发性骨髓瘤和 Waldenström 巨球蛋白血症时虽常减低,但 MGUS 病人中几乎 40% 患者也是减低的。单克隆轻链(Bence Jonce 蛋白尿)如伴有血清单克隆丙球病,提示多发性骨髓瘤及巨球蛋白血症,但很多尿中有少量单克隆轻链的病人,血清 M 蛋白水平多年保持稳定。骨髓中浆细胞数 >10%,提示多发性骨髓瘤,但有些病人浆细胞较多,虽未治疗,也能长期保持稳定(潜在骨髓瘤,smoldering myeloma)。溶骨性损害的存在,高度提示多发性骨髓瘤,但转移癌像浆细胞病一样也能发生溶骨性损害,还可能伴有某种无关的单克隆丙球病。

浆细胞标记指数(plasma cell labeling index)测定 DNA 合成,合成增多,是提示病人已有多发性骨髓瘤或很快将有显症性病变的有力证据。末梢血中有浆细胞出现,一般即表明为活动性多发性骨髓瘤。

但是还没有一种单项技术,可以对良性单克隆丙球病与以后会发生多发性骨髓瘤或其他恶性病变的情况,作出可靠鉴别。要反复测定血清和尿中 M 蛋白水平,定期复查临床及其他检验资料,以确定是否有多发性骨髓瘤及其他相关病变存在。一般说来,如血清 M 蛋白水平 <2.0 g/dL,应每 6 月复查电泳 1 次;如水平稳定,可每年复查 1 次。但如血清 M 蛋白水平 >2.0 g/dL 而无骨髓瘤及相关病变证据,电泳应每 3 月复查 1 次;如稳定,亦可每年复查 1 次。

## 单克隆丙球病与其他疾病偕发

单克隆丙球病多无其他疾病并存。但也有些疾病与其偕发较多,超过预期概率。

### 淋巴细胞增生症

弥漫性淋巴细胞增生症(diffuse lymphoproliferative disorders)时,约 3% ~4% 病例有 M 蛋白发现,但滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)时发生较少,不到 1%。淋巴细胞增生症时,IgM 单克隆丙球病比 IgG 和 IgA 型多。据一大组血清 IgM 单克隆丙球病的病例分析,半数以上最初都被认为是 MGUS(表 196-3),随访期间,17% IgM 类 MGUS 发展为恶性淋巴病,最多者是 Waldenström 巨球蛋白血症。

**表 196-3**

**430 例 IgM 单克隆丙球病分类**

| 分类 | 病人百分率 |
|---|---|
| 未定性单克隆丙种球蛋白病 | 56 |
| Waldenström 巨球蛋白血症 | 17 |
| 淋巴瘤 | 7 |
| 慢性淋巴细胞性白血病 | 5 |
| 原发性淀粉样变性 | 1 |
| 淋巴细胞增生性疾病 | 14 |
| 总计 | 100 |

由 Kyle RA, Garton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. Mayo Proc 62: 719, 1987. Mayo Foundation, Rochester, MN. 惠允引用。

### 白血病

有些慢性淋巴细胞性白血病(第192章)病人血清中有M蛋白,但临床经过未见有何不同。多毛细胞性、成人T细胞性、慢性粒型、急性早幼粒(前髓)和急性粒-单型等白血病时,也有M蛋白检出(第193章),但检出率并未超过正常群体。肝、骨髓和肾移植后也有M蛋白发现。

### 神经病

约5%原因不明性感觉运动性末梢神经病(sensorimotor peripheral neuropathy)伴有单克隆丙球病。在有IgM单克隆丙球病和末梢神经病的病例中,约半数病人的M蛋白是与髓磷脂相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein)结合的。这些病人的感觉运动性神经病从肢体远端开始,向近端发展,进展徐缓。感觉受累程度比运动为甚。脑神经和自主神经功能仍完好。临床和电诊断表现与慢性炎症性失髓鞘性多神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)相似。M蛋白与末梢神经病的关系现仍未详。

一个既有MGUS又有神经病出现的病人,临床上常很难确定二者是偕发(coincidence)还是有因果关系(causal relationshipe)的。年轻病人如有明显神经病,M蛋白可能在发病机制上起到一定作用。MGUS相关神经病常常是在排除其他病因后作出临床诊断的。治疗对策是血浆提取(plasmapheresis),有时也作化疗,如马法仑(melphalan)和泼尼松治疗IgG及IgA单克隆蛋白,苯丁酸氮芥(chlorambucil)治疗IgM单克隆蛋白等。

### 皮肤病

黏液水肿性苔藓(lichen myxedematosis)(丘疹性黏蛋白沉积病〈papular mucinosis〉,硬化性黏液水肿〈scleromyxedema〉)的特征是皮肤丘疹、斑疹和斑块浸润,并有阴极IgG λ蛋白。坏疽性脓皮病(pyoderma gangrenosum)和渐进性坏死性黄肉芽肿(necrobiotic xanthogranuloma)也与一种M蛋白有关。

## 有抗体活力的单克隆丙球病

有些MGUS、骨髓瘤和巨球蛋白血症病人的M蛋白,对某一抗体表现出非同寻常的特异性,如肌动蛋白葡聚糖(actin dextran),抗链O,抗核抗体,核黄素,von Willebrand因子,甲状腺球蛋白,胰岛素,双链DNA,载脂蛋白(apolipoprotein)等。

钙与M蛋白结合,可能引起血钙增高而无症状及病理改变发生。患者不应按血钙增高治疗。M蛋白还已发现能与铜及磷酸盐结合。

## 双克隆丙种球蛋白病

单克隆丙球病人中,至少3%有双克隆丙球病(biclonal gammopathies)。他们中间,约2/3是未定性双克隆丙球病,其余是多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症或其他淋巴细胞增生症。三克隆性丙球病(triclonal gammopathies)也有报道。

## 特发性BENCE JONES蛋白尿

Bence Jones蛋白尿已知是多发性骨髓瘤、原发性淀粉样变性、Waldenström巨球蛋白血症及其他恶性淋巴细胞增生症的特征。但Bence Jones蛋白尿也有良性的,患者血清M蛋白和Bence Jones蛋白尿稳定已达20年以上,并未发生多发性骨髓瘤及其他相关病变。

## 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(骨髓瘤病,浆细胞骨髓瘤,Kahler病)的特征是参与产生单克隆免疫球蛋白的浆细胞出现单克隆性肿瘤性增生。这种浆细胞克隆在骨髓中增生,并侵入邻近骨质,造成广泛性骨破坏,引起骨痛和骨折。贫血、血钙增高和肾功能障碍都是重要表现。

### 病因和流行病学

多发性骨髓瘤病因不明。接触放射、苯及其他有机溶剂,除莠剂,杀虫剂等,可能有一定作用。多发性骨髓瘤有家族性汇聚报道,如见于2名以上一级血亲和同卵双生中。

在美国,多发性骨髓瘤在所有恶性病变中约占1%,在血液恶性病中略多于10%。年发生率是每10

万人口中4例。近年来发生率明显增加,可能与医疗技术的应用增多有关,特别是对老人医疗服务的提高。各种族和所有地域都有多发性骨髓瘤发生。黑人发生率几为白人的2倍。男子发病稍多于女。诊断时男子年龄中位数约65岁,40岁以下病例只约2%。

## 生物学特征

多发性骨髓瘤是B细胞恶性损害,浆细胞形态成熟。多数病例的浆细胞,胞质为 $Ig^+$, $CD38^+$, $CD138^+$, $PCA\text{-}1^+$,只有少数表达CD10和人类白细胞抗原(HLA)-DR,20%表达CD20。但骨髓瘤时的促克隆形成细胞(clonogenic cells)的性质现仍未详。循环中促克隆形成性前骨髓瘤细胞(premyeloma cells)即长命浆细胞(long-lived plasma cells)可能利用黏附分子返回骨髓,依托此处合适的微环境(细胞因子网络),继续分化和扩增。T细胞可能扮演重要角色。多发性骨髓瘤病人的CD4 T细胞常减少。进行性骨髓瘤病人的白介素(IL)-6水平常高于MGUS患者。多发性骨髓瘤病人的IL-1β和肿瘤坏死因子α(TNF-α)的产生都增多,二者都有溶骨作用。

骨髓瘤时的溶骨性损害,骨质稀少,血钙增高,病理骨折等,都是肿瘤性浆细胞引起的破骨细胞活力失常所致。破骨细胞(osteoclasts)是跨膜受体RANK(核因子κβ受体活化物,receptor activator of nuclear factor κβ)激活的,而此物是属于TNF超族。该受体配基(RANKL)也有一诱导受体:护骨蛋白(osteoprotegrin;OPG)。RANK刺激由RANKL与OPG之比控制。骨髓瘤细胞分泌的细胞因子如IL-6, IL-1β, TNF-α等,可使RANKL/OPG的比值增高,从而促使破骨细胞活化(第187章,第208章)。

## 细胞遗传学改变

能由常规细胞遗传学检查见到核型改变的骨髓瘤病人不到40%。但以染色体特异性探针的荧光原位杂交法(FISH)检查,几乎100%病例都能发现染色体异常。75%多发性骨髓瘤和约50% MGUS病人有涉及免疫球蛋白重链位点(染色体14q32)的易位(translocations)。与免疫球蛋白位点无关的细胞遗传学改变有染色体13完全或部分缺失,N-和K-*ras*活化性突变,*p53*灭活性突变,*c-myc*调节失常等。13号染色体缺失,常规细胞遗传学检查约见于15%骨髓瘤病人,FISH检查时可见于50%病例,对预后皆为不利影响。

流式细胞术(flow cytometry)检查发现约80%病例为非整倍性(aneuploidy),70%为超二倍性(hyperdiploidy),其余10%为低二倍性(hypodiplody)。

## 临床表现

### 症状(表196-4)

2/3以上病人诊断时都有骨痛,特别是背和胸部,其次是肢体。疼痛多为活动所致,夜间不致发生,除非改变位置。由于椎骨塌陷,患者身高可能减低数吋。虚弱和疲困常见,常与贫血有关。发热罕见,如有,常为感染所致。主要症状可能缘于急性感染、肾功能障碍,血钙增高或淀粉样变性。

### 体检

苍白是最常见体征。约5%病例能触及肝,脾能触及者1%。有时有髓外浆细胞瘤(extramedullary plasmacytomas)出现。

## 诊断

### 实验室检查

约2/3病人初期即有正常细胞正常色素性贫血(第173章),最终几乎所有多发性骨髓瘤病人都会发生。80%病例血清蛋白电泳有一高峰或局限带;近10%病例有低丙球血症,其余皆无著变。IgGM蛋白

**表196-4**

| 多发性骨髓瘤的临床表现 |
|---|
| 骨受累:疼痛,身材变矮,病理骨折,血钙增高 |
| 贫血:主要为红细胞生成减少所致;可致虚弱和疲惫 |
| 肾功能障碍:主要为轻链或血钙增高(偶为淀粉样变性)所致"骨髓瘤肾"引起的 |
| 复发性感染:革兰阳性或阴性微生物所致呼吸和泌尿系统感染或败血症 |
| 出血素质:血小板减少或血小板有M蛋白包被 |
| 淀粉样变性:约见于10%病例 |
| 髓外浆细胞瘤:晚期发生 |
| 1型隐球蛋白血症:偶有症状 |

见于53%病例,IgA 为20%,只含轻链(Bence Jones 蛋白尿)的17%,IgD 2%,双克隆丙球病1%,诊断时血清未检出M蛋白的7%。κ/λ之比为2:1。诊断时97%多发性骨髓瘤病人血清或尿中有M蛋白检出。

浆细胞在骨髓所有有核细胞中常占10%以上,但也可能低至5%以下,高至几达100%(彩页12图196-5)。但骨髓受累可能是局灶而非弥漫性的,故骨髓检查可能需反复进行。以免疫过氧化物酶染色法(immunoperoxidase staining)鉴定浆细胞胞质中单克隆球蛋白,有助于多发性骨髓瘤时的单克隆性浆细胞增生与反尖性浆细胞增多的鉴别,后者与结缔组织病、转移癌、肝病和感染等情况有关。

### 放射检查

常规放射线片上约80%病例有穿凿样溶骨性损害(图196-6)、骨质疏松及骨折等改变。最常受累部位是椎骨、颅骨、胸廓、骨盆、肱骨和股骨近端等处。锝-99m骨扫描不如常规X线片,故不宜选用。有骨痛但放射线像上未见异常的病例,可做CT或磁共振成像(MRI)。

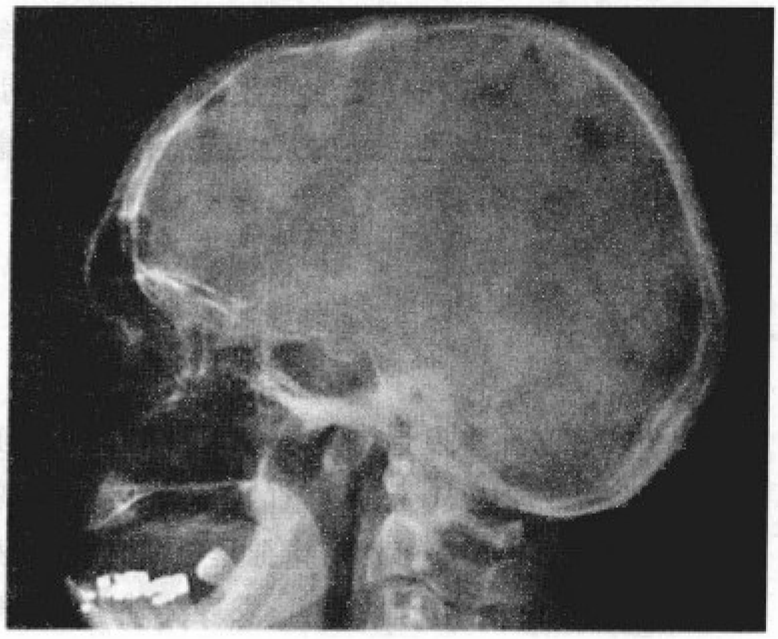


**图196-6** 颅骨多发性溶骨性损害。

### 诊断条件

诊断多发性骨髓瘤的最低条件是骨髓中浆细胞含量在10%以上,诊断浆细胞瘤至少还要具备以下条件之一:(1)血清有M蛋白(一般>3 g/dL);(2)尿中有M蛋白;(3)溶骨性损害。但须注意:这些改变不能是由转移癌、结缔组织病、慢性感染或淋巴瘤引起的。多发性骨髓瘤病人须与MGUS和潜在多发性骨髓瘤鉴别(表196-5)。

## 脏器受累

### 肾

75%病例可由免疫固定法检出Bence Jones蛋白尿。初期血清肌酐水平增高几见于半数病例,约25%病例>2 mg/dL。

引起肾功能障碍的两项主要原因是"骨髓瘤肾"(myeloma kidney)和血钙增高。骨髓瘤肾的特征是远端肾小管和集合管中有蜡状复层大管型(casts),主要是由沉积下来的单克隆轻链构成的。管型形成程度,直接与尿中游离轻链量和肾功能障碍程度相关。脱水可能引起急性肾衰竭。

血钙增高初期约见于15%~20%病例,也是引起肾功能障碍的主要和可治病因。血钙增高是骨破坏引起的。高尿酸血症(hyperuricemia)可致肾衰竭。淀粉样变性约见于10%病例,能引起肾病综合征和肾功能障碍。以近端肾小管功能失常为特征的获得性Fanconi综合征,能引起糖尿、磷酸盐尿和氨基酸尿。肾小球内单克隆轻链沉积(轻链沉积病)可致肾功能障碍和肾病综合征。

### 神经

神经根病(radiculopathy)是神经系统最常见的单

**表196-5**

**MAYO 医院 MGUS、SMM 和 MM 的诊断条件**

| | |
|---|---|
| MGUS | 血清单克隆蛋白<3 g/dL,骨髓浆细胞数<10%,无贫血、肾衰竭、血钙增高及溶血性损害 |
| SMM | 血清单克隆蛋白>3 g/dL,或骨髓浆细胞数≥10%,无贫血、肾衰竭、血钙增高及溶血性损害 |
| MM | 血清或尿中有单克隆蛋白,骨髓中浆细胞增多,有贫血、肾衰竭、血钙增高及溶血性损害。原发性系统性淀粉样变性病人骨髓浆细胞数≥30%时,考虑多发性骨髓瘤和淀粉样变性二者兼备 |

MGUS=未定性单克隆丙球病;MM=多发性骨髓瘤;SMM=潜在多发性骨髓瘤。

由 Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma. Leukemia, 2001, 15:1274-1276. Nature Publishing Group 惠允引用。

项并发症，为椎骨损害或本身塌陷压迫神经所致。脊髓受压约见于10%病例。多发性骨髓瘤时末梢神经病罕见，如有，常为淀粉样变性所致。骨髓瘤细胞弥漫性浸润脑脊膜亦偶见。颅内浆细胞瘤几皆为骨髓瘤性损害波及颅骨所致。

## 治疗

MGUS和潜在多发性骨髓瘤病人目前虽还不必治疗，但血清或尿中M蛋白含量的增加，提示不久就需给予治疗(图196-7)。治疗指征是贫血、血钙增高和肾功能障碍；发生溶骨性损害；发现髓外浆细胞瘤等。如医师尚心存疑异，一般最好先不急于治疗，2～3个月后再做复查。

### 放射疗法

剂量20～30 Gy的姑息性放疗，应只限于损害高度局限而化疗无效，苦于疼痛的多发性骨髓瘤病人。镇痛剂与化疗联合应用，常能控制疼痛。

### 自体干细胞移植

如病人年龄在70岁以下，常规化疗加自体末梢血干细胞移植(第166章)的中位数存活率比常规化疗为优。[❶]初期化疗一般宜用长春新碱(vincristine)、多柔比星(阿霉素)(doxorubicin；Adriamycin)和地塞米松(dexamethasone)的VAD疗法，治疗3～4个月，以减少骨髓和末梢血中瘤细胞数。脉冲式地塞米松单用或与小剂量(200 mg)沙里度胺(thalidomide)联合治疗的方案亦可备选。以后可予大剂量环磷酰胺，继以粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor)，以采取末梢干细胞。以后再用马法仑200 mg/m²，继以末梢血干细胞输注。

新诊断病人的另一处理方法是先做数月对干细胞无毒性的化疗，如VAD疗法或地塞米松单药治疗，减轻肿瘤负荷。再收集末梢血干细胞，冷藏备用。此后再以常规化疗继续治疗(如马法仑和泼尼松)，此后即可暂作观察，直至复发或病情发展时，再考虑移植问题。早期和晚期移植的随机对比试验证明：二者在存活率上并无明显差异。[❷]故可按病人意向和其他临床情况酌定，不过通常仍以早期移植为好，因为早期移植死亡率低(＜1%)，便捷易行，费用和化疗的

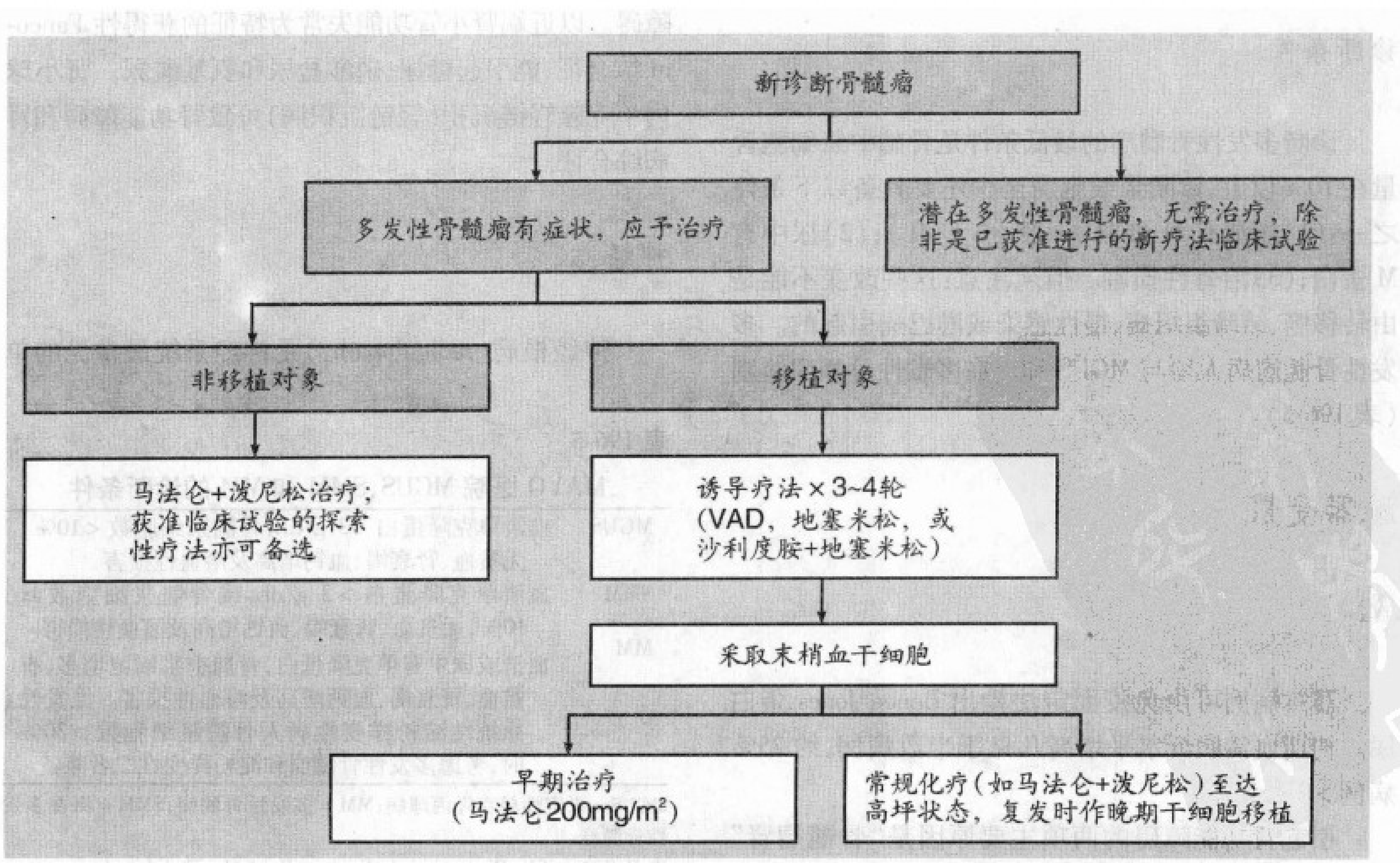



**图196-7** 新诊断多发性骨髓瘤病人的处理对策。VAD＝长春新碱，多柔比星(阿霉素)，地塞米松。

潜在副作用都较少。

约半数多发性骨髓瘤病人可做自体移植,但如病人已接受长期化疗,并为顽固性多发性骨髓瘤,就不应作此安排。移植不能根治骨髓瘤,部分是由于移植细胞常已被骨髓瘤细胞或其前体污染,即使努力清除这些细胞,亦难尽免。有一项随机研究的结果提示:以末梢血干细胞做双重移植的病人,比随机安排为以骨髓干细胞一次移植的病人,无事件存活期较长,5年存活率也较高。[●]但另外3项随机试验的早期结果未能获得类似效益。这些试验的最终结果决定是否需要安排前后相继的移植(串联移植,tandem transplantation)。

### 同种骨髓移植

90%~95%多发性骨髓瘤病人由于年龄,无HLA适配同胞供体或肾、肺、心脏功能欠佳等原因,不能作同种骨髓移植。同种移植的优点是移植物不含瘤细胞,能产生移植物抗骨髓瘤效应(graft-versus-myeloma effect)。遗憾的是作此操作的死亡率约25%。虽有40%病例完全收效,但多数病例都会复发,长期随访发现在存活率上并无显著改善。应用T细胞匮乏的末梢血干细胞,可使移植物抗宿主病减少,与移植相关的死亡率减低。同种移植后输入供体淋巴细胞,可使约半数病例明显受益。同种移植只有设法减低死亡率后,才能在多发性骨髓瘤的治疗中发挥重大作用。

### 化学治疗

70岁以上和不能作移植的年轻病人,已有症状的多发性骨髓瘤,初期治疗以化疗较好。马法仑和泼尼松口服,约50%~60%病例能收到客观效验。马法仑0.15 mg/kg口服7日(日量8~10 mg),与此同时,泼 尼松20 mg每日3次,亦用7日。每轮治疗开始后,白细胞和血小板计数应每3周测定1次,马法仑和泼尼松治疗应每6周重复1次。马法仑剂量应调整至使期中出现细胞减少征。除非病情进展迅速,马法仑和泼尼松治疗至少须完成3个疗程,才能停止。由于多发性骨髓瘤的自然病程就是不断发展,因此疼痛缓解和病情稳定,一般就表明已收到一定疗效。客观改善可能要到6~12个月后甚至更长时期,才能看到。据马法仑+泼尼松与各种联合化疗对比的荟萃分析,与烷化剂联合治疗的,客观有效率较高,但在总体存活率上并无明显差别,也没有证据表明哪类病人最易受惠于联合化疗。[❹]

化疗应持续1年,或至病人已达最佳的高坪状态(palteau state),此时可用α-干扰素,延长高坪状态,但对存活率一般亦无明显改善。如在最佳状态中出现复发,应再恢复初期化疗。多数病例仍能收效,但持续时间和疗效质量一般都低于最初收效时。

### 顽固性多发性骨髓瘤

几乎所有多发性骨髓瘤病人,最终都会复发。烷化剂治疗已有抗性的病例,以VAD疗法收效最佳。第1~4日,第9~12日,第17~20日加用地塞米松,每日40 mg。每28日重复1个疗程。由于毒性作用,地塞米松一般只在偶数疗程的第1~4日添用。VAD作用主要来自地塞米松的皮质类固醇作用。全血细胞减少病人,可用甲泼尼松龙(methylprednisolone)2 g静注,每周3次,最少4周,副作用可能比地塞米松少。如有效验,可将甲泼尼松龙减至每周1~2次。

约1/3顽固性骨髓瘤病人,可由沙利度胺取得客观效验,持续约1年(中位数)。副作用有镇静,便秘,末梢神经病,皮疹,心动过缓,血栓形成等。沙利度胺加地塞米松治疗顽固性病变可望收效。

沙利度胺同类物免疫调节剂如CDC-501,病人耐受良好,也能收到客观效验。泛素-蛋白酶体通路(ubiquitin-proteasome pathway)抑制剂PS-341,通过多种机制制止肿瘤生长、蔓延和血管生成,约40%顽固性骨髓瘤能收到客观效验。2-甲氧雌二醇转法尼基酶(2-methoxyestradiol farnesyltransferase)抑制剂也在研究中。

## 并发症的治疗

### 血钙增高

诊断时约15%~20%病例有血钙增高,如有食欲不振、恶心呕吐、多尿、烦渴(polydipsia)、便秘、虚弱、意识错乱或木僵等症候,应想到血钙增高。血钙增高如未治疗,可能发生肾功能障碍。补液常能缓解血钙增高,最好是输入等渗盐水加泼尼松(25 mg每日4次),但泼尼松应尽快减量和停用。如以上处置未能收效,可用二磷酸盐如唑来膦酸(zoledronate)、

帕米膦酸(pamidronate)等(第187章,第258章,第260章)。骨髓瘤病人应鼓励尽量多活动,因为长期卧床与血钙增高也有关系。

### 肾功能障碍

约见于半数多发性骨髓瘤病人,发生隐匿或迅速(急性肾衰竭)不一。如伴有血钙增高,应补液并加泼尼松。呋噻米(furosemide)有助于保持高尿流量(100 mL/h)。已有氮质血症(azotemia)症状时,须做血透析(hemodialysis)。除血浆法有助于肾功能的恢复,但有重度骨髓瘤管型或其他不可逆性改变的病人,亦难由此受益。如血尿酸增高,需用别嘌醇(allopurinol)。肾移植治疗骨髓瘤肾,可使患者存活时间延长。Bence Jones 蛋白尿病人,要注意保持高尿排出量(每日3 L)。

### 感染

如有细菌感染,应立即给予适当治疗。屡发革兰阳性菌感染病例,预防性应用青霉素常能受益。丙种球蛋白静脉注射亦有助益,但价格不菲。所有病人都应做肺炎球菌和流感免疫接种。

**骨损害**

鼓励病人多活动,但要注意防止外伤。长骨骨折或即将骨折时以髓内钢针(intramedullary rod)或甲基异丁烯酸酯(methyl methacrylate)固定,效果很好。据一项对溶骨性损害病人的随机试验,帕米膦酸(90 mg以4小时静脉输注,4周1次)可使病理骨折、为防治病理骨折需做的手术、骨照射及脊髓受压等骨病事件减少50%。帕米膦酸治疗组骨痛减轻,生命质量亦有提高。●因此该疗法现已推荐为这类病人的常规疗法。

### 其他并发症

高黏性症状一般表现为口鼻出血,视力模糊,心衰等,应以除血浆法治疗。但血清黏度与临床症候不是平行的。除血浆法可使症状立即缓解,故如病人有症状,无论黏度测定水平如何,都应治疗。红细胞生成素(erythropoietin)治疗贫血常有效。

严重背痛、虚弱或下肢感觉异常,大小便功能失常时,应想到髓外浆细胞瘤压迫脊髓,须立即做磁共振成像、CT或脊髓造影。地塞米松和放疗常有助益;神经缺失征加重时,须做手术减压。

### 预后

多发性骨髓瘤是进行性经过,中位数存活期约3年。骨髓浆细胞标记指数和$\beta_2$-微球蛋白水平,是过去未获治疗的多发性骨髓瘤的最重要预后因素。细胞遗传学改变能提供重要而有独立意义的预后信息:染色体13部分或完全缺失,提示转归不良。高龄,成浆细胞(plasmablast)性形态学表现,末梢血中有骨髓瘤细胞,骨髓瘤集落生长增加,IL-6水平增高等,都与侵袭性病变有关。C反应蛋白水平与血清IL-6水平相关,像乳酸脱氢酶(LDH)水平增高一样,也是临床实用的预后因素。20%~30%病例能活到5年以上,但能活到10年以上的不到5%。有些病例的急性或侵袭性终期表现为肿瘤生长迅速,全血细胞减少,皮下软组织肿块,M蛋白水平减低,发热等;这个亚型的病例,一般只能幸存数月。

## 多发性骨髓瘤的变异型(表196-1)

### 潜在多发性骨髓瘤

诊断潜在型多发性骨髓瘤,须根据血清M蛋白水平>3 g/dL,骨髓浆细胞数>10%,但无贫血、肾功能障碍和骨损害。尿中常有少量M蛋白,血清正常免疫球蛋白浓度减低。浆细胞标记指数低。潜在型多发性骨髓瘤病人虽有良性单克隆丙球病(MGUS),但由于M蛋白水平和骨髓所见,却很难被视为MGUS。这些病人都应注意观察,因为他们常会发生显症性多发性骨髓瘤,但潜在型多发性骨髓瘤除非病情已有发展,是不应给予治疗的。

### 浆细胞白血病

浆细胞白血病患者,末梢血中浆细胞数>20%,绝对计数≥2000/μL。浆细胞白血病有原发和继发之分,前者是指在白血病期诊断的(60%),后者则是

原已发现的多发性骨髓瘤向白血病的转化(40%)。原发性浆细胞白血病患者年龄较轻,发生肝脾肿大和淋巴结病的较多,血小板计数较高,骨损害较少,血清M蛋白成分较少,存活期也比继发性浆细胞白血病患者长(中位数6.8对1.3月)。浆细胞白血病治疗不满意,但VAD或烷化剂治疗,可能收到部分效果。骨髓整肃(myeloablative)后自体干细胞移植,有些病人可能受益。继发性浆细胞白血病化疗则鲜有效验,因为他们都已接受过化疗并已发生抗性。

## 非分泌性骨髓瘤

非分泌性骨髓瘤病人,血清和尿中皆无M蛋白,在骨髓瘤病人中只占3%。确诊须以免疫过氧化物酶或免疫荧光法从浆细胞中检出M蛋白,但少数病例即使在骨髓瘤细胞中,也未发现M蛋白。治疗效验和存活率,都与血清或尿中有M蛋白成分的病人相似,但肾受累者较少。

## 免疫球蛋白D骨髓瘤

M蛋白比IgG和IgA骨髓瘤小,Bence Jones蛋白尿以λ型较多。淀粉样变性和髓外浆细胞瘤时IgD骨髓瘤较多。一般认为存活期比其他型骨髓瘤短,但也应看到IgD骨髓瘤往往是在病程较后期才被诊断出来的。

## 骨硬化性骨髓瘤(POEMS综合征)

POEMS综合征即多神经病(polyneuropathy),脏器肿大(organomegaly),内分泌病(endocrinopathy),M蛋白,皮肤改变(skin changes)等内容。临床主要特征是慢性炎症性失髓鞘性多神经病,而以运动障碍和骨硬化损害最为突出。除视乳头水肿外,脑神经皆未受累。自主神经系统完好无损。肝肿大约见于50%病例,但脾肿大和淋巴结病发生较少。色素沉着和多毛症(hypertrichosis)常甚显著。还可能见到男子乳腺增大、睾丸萎缩及指(趾)杵变。但与多发性骨髓瘤不同,血红蛋白水平一般正常或增高,血小板常增多。骨髓中浆细胞数常 <5%,血钙增高及肾功能障碍发生亦少。多数病例都有λ蛋白。Castleman病症候亦可见到。确诊须由活检或骨硬化损害中查出单克隆浆细胞。

如损害范围有限,放疗可使50%以上病人的神经病明显改善。但如骨硬化损害广泛,自体干细胞移植或马法仑、泼尼松化疗可能有助。

## 孤立性骨浆细胞瘤(孤立性骨髓瘤)

诊断此症,须有组织学证据显示构成肿瘤的单克隆细胞,与多发性骨髓瘤细胞相同,同时所有骨X线片都显示别无其他骨髓瘤损害,骨髓穿刺也无多发性骨髓瘤迹象,血清和尿浓缩免疫固定检查皆无M蛋白。除最后一条外,孤立性损害治疗后,M蛋白一般都会消失。放疗后M蛋白仍然存在,发展为多发性骨髓瘤的风险也会增加。脊柱和骨盆MRI,有助于骨髓受累的发现。将近50%孤立性浆细胞瘤病人能活到10年,10年时的无病存活率15%~25%。治疗可用40~59 Gy放疗。没有证据表明化疗能影响向多发性骨髓瘤的转化率。病情如有发展,一般是在3~4年内,但诊断上最靠不住的一条就是需经多长时间观察,才能确定病变不致发展为广泛性。

## 髓外浆细胞瘤

髓外浆细胞瘤就是在骨髓外发生的浆细胞肿瘤。这种肿瘤约80%发生在上呼吸道,特别是鼻腔,鼻窦,鼻咽,喉部等处。髓外浆细胞瘤亦可发生在胃肠道,中枢神经系统,膀胱,甲状腺,乳腺,睾丸,涎腺,淋巴结等处。诊断须在髓外部位发现浆细胞瘤,而骨髓检查、放射线及血和尿的有关检查皆无多发性骨髓瘤证据。治疗为肿瘤破坏性放射。浆细胞瘤可能局部复发,转移至局部淋巴结,偶亦发展为多发性骨髓瘤。

# WALDENSTRÖM 巨球蛋白血症

(原发性巨球蛋白血症)

巨球蛋白血症是淋巴细胞和浆细胞增生失控,产生大量IgM M蛋白引起的。病因不明,但在某些家族中发生较多。诊断时患者的年龄中位数约65岁,约60%为男性。

## 临床表现

虚弱、疲惫和出血(特别是口鼻出血区渗血)都是常见现症表现。还可能发生视力模糊或障碍,呼吸困难,体重减轻,神经症状,复发性感染,心衰等症候。但与多发性骨髓瘤不同,很少发生溶骨性损害、肾功能障碍和淀粉样变性。体检可见皮肤苍白,肝脾肿大,淋巴结病等征。网膜出血、渗出和静脉充血及血管分节化("腊肠"形成)等亦可见到。末梢感觉运动性神经病常见。肺受累表现为弥漫性肺浸润和孤立性肿块。胸水亦有发生。腹泻和脂泻都不常见。

## 实验室检查

几乎所有病人都有中至重度正常色素正常细胞性贫血。Coombs 阳性溶血性贫血罕见。血清胆固醇水平减低。血清电泳的特征是出现高窄峰或致密带,常为 $\gamma$ 泳区。75% IgM 蛋白有一 $\kappa$ 轻链。低分子量 IgM(7S)的存在,是 IgM 水平增高的重要原因。80%病人尿中有单克隆轻链。尿蛋白量一般不多。

骨髓穿刺细胞量常减少,但活检则为细胞量增多,淋巴细胞和浆细胞广泛浸润。肥大细胞常增多。钱串形成(rouleaux formation)突出(图 161-3),血沉明显加速,除非血浆出现胶凝(gelation)。约 10% 巨球蛋白有冷沉性(cryoproperties)。

## 诊断

淋巴浆细胞表达 CD19,CD20,CD22,少数表达 CD5 和 CD10。如有典型症状和体征,并有大 IgM M 蛋白存在(常 >3 g/dL),骨髓有淋巴-浆细胞浸润,即可作出诊断。多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病和 IgM 型 MGUS 皆须排除。

IgM 蛋白 <3 g/dL 的病人,有时分类为有 IgM 蛋白的非 Hodgkin 型淋巴瘤(第 195 章)。这些病人的临床表现、治疗和预后都与典型 Waldenström 巨球蛋白血症无异,区别只是人为的。这些病人也应列入 Waldenström 巨球蛋白血症,正在取得共识。

## 治疗

除非病人已有贫血、体质性症状如虚弱、疲惫、盗汗或消瘦,血黏度增高,肝脾明显肿大或淋巴结病等情况,即不应治疗。嵌合性抗 CD20 单克隆抗体利托单抗(rituximab;Rituxan),未治病人以此治疗,有效率在 50% 以上,苯丁酸氮芥(chlorambucil;Leukeran)常用于口服,日量 6~8 mg,白细胞和血小板减少时减量。治疗应持续到使病人达到最佳状态,停止治疗后,仍须严密观察。病情复发时,应再予化疗。烷化剂联合应用如 M2 方案(长春新碱,BCNU,马法仑,环磷酰胺,泼尼松等)亦可受益。$\alpha$-干扰素可能也有一定作用。过去未经治疗的病人,氟达拉宾(fludarabine)或 2-氯脱氧腺苷(2-chlorodeoxyadenosine)可能收效,但发生血细胞减少和免疫抑制问题。有些病例作过自体干细胞移植,但此疗法尚须积累更多资料才堪推荐。

贫血如有症状,可用红细胞生成素或输入浓集红细胞。由于大量 M 蛋白所致血浆容量增多,可能出现血红蛋白和血细胞比容减低的假象。因此不要只是由于血红蛋白或血细胞比容减低而输血矫治。血黏度增加应以除血浆法矫治。巨球蛋白血症病人的中位数存活期为 5 年。

# 高黏度综合征

患者常有慢性鼻出血和牙龈渗血,但也可能是手术后或消化道出血。网膜出血常见,视乳头亦可浮肿。患者有时诉述视力模糊甚至失明,还可发生头昏头晕,眼球震颤,听力减低,共济失调,感觉异常,复视,嗜睡,昏迷等。血黏度增高还能引起心衰或使之加剧。相对黏度 >4 厘泊(centipoises)时,多数病人都有症状发生,但血清黏度和临床表现的相关性不是很精确的。高黏度如有症状,即应治疗(血浆置换)。每日置换血浆 3~4 L,直至症状消失。血浆应以白蛋白而不是血浆来取代。

# 重链病

重链病(HCD)的特征是血清或尿中有部分由免疫球蛋白重链构成的 M 蛋白。这些重链没有轻链,是淋巴浆细胞增生的反映。共有 3 种主要类型:$\gamma$-

HCD,α-HCD,μ-HCD。

## γ-HCD

异常蛋白为单克隆 γ 链,氨基酸明显缺失,包括恒定区 $C_{H1}$ 域。患者年龄中位数约 60 岁,但也有不到 20 岁的年轻患者。γ-HCD 病人常以淋巴瘤样病变出现,但临床表现差异很大,从侵袭性淋巴细胞增生症到无症状不一。肝脾肿大和淋巴腺病约见于 60% 病例。最初贫血约见于 80% 患者,最终则几皆有之。少数病人为 Coombs 阳性溶血性贫血。电泳表现常为宽基条带,更像多克隆性增加而不是一种 M 蛋白。尿蛋白从微量到 20 g/d 不等,但一般都 <1 g/d。

骨髓和淋巴结中淋巴细胞、浆细胞或浆细胞样淋巴细胞数增多。组织学表现不一,通常为弥漫或局限性淋巴瘤或骨髓瘤,但也有些病例无淋巴浆细胞增生征。

治疗只限有症状的病人。可用药物不少,结果不尽相同,一般都令人失望。以环磷酰胺、长春新碱和泼尼松治疗为合理选择。如无效验,可加用多柔比星。γ-HCD 预后不一,有在数周内病情发展急转直下的,也有血清或尿中重链稳定而无症状的。

## α-HCD

这是最常见的 HCD,患者来自地中海地区和中东,一般年届二至三旬。男子约占 60%。胃肠道受累最常见,因严重吸收不良而有腹泻、脂泻和消瘦等症状(第 141 章)。空肠黏膜浆细胞浸润是最常见病理改变。免疫增生性小肠病(immunoproliferative small intestine disease)只限于有小肠损害的病人,病理改变与 α-HCD 相同,只是这些病人合成的不是 α 重链。

约半数病人血清蛋白电泳正常,其余在 $\alpha_2$ 和 β 区可能有不明显的宽带。诊断须根据单克隆 α 重链。但尿中 α 重链含量甚少,Bence Jones 蛋白尿从未报道。

α-HCD 以进行性、致死性经过最常见,但马法仑或环磷酰胺 + 泼尼松治疗可能收效。抗生素类(如四环素)亦可取得缓解。

## μ-HCD

此症特征是血清中有单克隆 μ 链碎片。患者可以慢性淋巴细胞性白血病或淋巴瘤出现,但随着病例发现的增多,临床表现可能更为广泛。

血清蛋白电泳表现除低丙球血症外,一般正常。约 2/3 病例发现 Bence Jones 蛋白尿。骨髓淋巴细胞、浆细胞和淋巴浆细胞增多。浆细胞有空泡形成,应想到 HCD 的可能。μ-HCD 病程不一,存活期从数月到多年。皮质类固醇和烷化剂治疗有一定效益。

# 冷球蛋白血症

冷球蛋白(cryoglobulins)是冷却时沉淀、热时溶解的蛋白,如未发现任何相关病变,即为特发性。冷球蛋白可分为 3 型:Ⅰ型(单克隆性),Ⅱ型(混合性),Ⅲ型(多克隆性)。

Ⅰ型(单克隆)冷球蛋白血症以 IgM 和 IgG 类最为常见,IgA 和 Bence Jones 冷球蛋白也有报道。但Ⅰ型冷球蛋白即使大量存在,多数病人仍毫无症状。有些单克隆冷球蛋白在 1 ~2 g/dL 范围的患者,可有疼痛,紫癜,Raynaud 现象,发绀,甚至可因受寒而发生皮肤与皮下组织溃疡及腐脱(彩页 12 图 196-8),因为患者的冷球蛋白在温度较高时亦可发生沉淀。Ⅰ型冷球蛋白血症与巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤及 MGUS 等有关。

Ⅱ型(混合性)冷球蛋白血症一般为 IgM M 蛋白和多克隆 IgG,但单克隆 IgG 及单克隆 IgA 也能在多克隆 IgM 时见到。血清蛋白电泳常为正常图像或为弥漫性多克隆性高丙球血症性改变。混合性冷球蛋白量一般 <0.2 g/dL。血管炎,肾小球肾炎,淋巴细胞增生症,慢性感染性疾病等都常见。紫癜和多关节痛常有。关节受累为对称性,但很少发生关节畸形。Raynaud 现象、皮肤坏死和神经受累等亦可见到。肾活检发现肾小球损害的几达 80%。肾病综合征亦可发生,但严重肾功能障碍者罕见。患者常有肝功能失常及丙肝病毒感染的血清学证据(第 152 章)。

早期应用皮质类固醇是最常用治疗方法。$\alpha_2$ -干扰素亦有疗效,但停药后常致复发。如以上疗法无

效,可用环磷酰胺,苯丁酸氮芥或硫唑嘌呤。血浆提取法对部分病例有助。

Ⅲ型(多克隆性)冷球蛋白血症无单克隆成分。很多感染和炎症性病变时都有此型冷球蛋白发现,但无临床意义。

## 原发性淀粉样变性(第 290 章)

偏振光下淀粉样物刚果红染作苹果绿色双折光。它是一种纤维蛋白,由线状不分支聚集的硬纤维构成,宽 7.5 ~ 10 nm,长度无限。淀粉样物类型不能由脏器分布和电镜检查区分。淀粉样变性时的纤丝是由一种单克隆轻链的可变部分构成的,有时是完整的轻链(表 196-6)。轻链类别 λ 多于 κ(2:1),而以 $\lambda_{VI}$ 亚类最为突出。淀粉样变性病人新合成的轻型可能就是异常的,或为轻链的蛋白水解过程失常。少数病人的纤丝是单克隆重链构成的。各型淀粉样物中的 P 组分都是糖蛋白,功能现仍未详。淀粉样物纤丝分解在发病机制中有重要作用,但现在了解的还很少。

### 临床表现

诊断时中位数年龄是 65 岁,只有 1% 病例在 40 岁以下。男子占 2/3。最常见症状是虚弱、疲劳和消瘦。心衰及有末梢神经病时,常有呼吸困难,足浮肿,感觉异常,头晕甚至晕厥。还可能发生声音改变或嘶哑以及颌的运动性疲劳(jaw claudication)。

约 1/4 病例能触及肝,但脾肿大只见于 5% 病例。巨舌症(macroglossia)约见于 10%。颈、面、眼部常有紫癜。踝部常有浮肿。

有肾病综合征的病例几达 1/3。另如腕管综合征,心衰,末梢神经病和立位低血压等,也都是重要表现(图 196-9)。如有以上综合征之一,血清或尿中有 M 蛋白检出,即高度提示淀粉样变性,应适当取材活检明确诊断。

### 实验室检查

贫血不是突出改变,如有,一般是由于肾功能障碍,多发性骨髓瘤,或为消化道出血所致。10% 病例

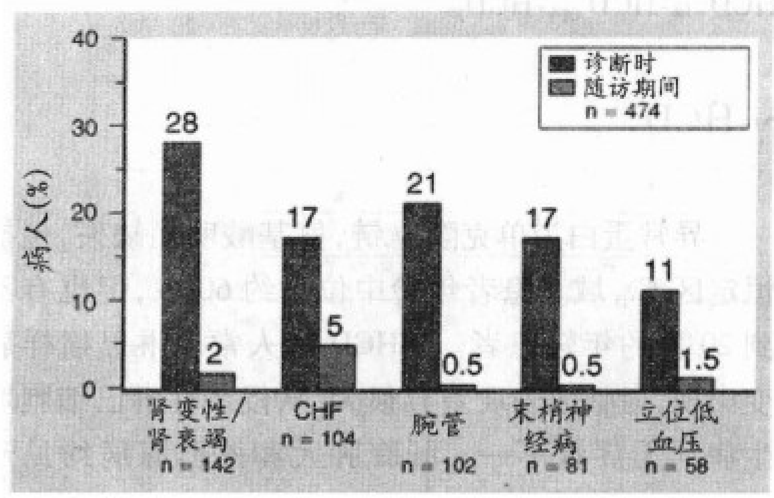



**图 196-9** 原发性淀粉样变性病人诊断和随访期间所见综合征。有些病人以两种以上综合征出现。CHF = 充血性心力衰竭;n = 病例数。(由 Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol, 1995, 32:45 - 59.)

血小板增多。蛋白尿最初约见于 80% 病例,血清肌酐水平 >2 mg/dL 者约 20%。血清碱性磷酸酶可能增高。高胆红素血症不多,如有,即为不祥凶兆。肾病综合征时,白蛋白水平减低,而胆固醇和甘油三酯常为增高。X 因子水平减低虽见于 10% 以上病例,但很少引起出血。约 15% 病例凝血酶原时间延长,凝血酶时间延长则可见于 60% 病例。

约 50% 病例血清电泳可见局限性条带或高峰,但数量不大(中位数 1.4 g/dL)。低丙球血症约见于

**表 196-6**

**淀粉样变性的临床分类**

| 淀粉样物类型 | 分类 | 主要蛋白成分 |
|---|---|---|
| AL | 原发性 | κ 或 λ 轻链 |
| AA | 继发性 | 蛋白 A |
| AL | 局限性 | κ 或 λ 轻链 |
| ATTR | 家族性 | |
| | 神经性 | 转甲状腺素蛋白变种(前白蛋白) |
| | 心脏病性 | 转甲状腺素蛋白变种(前白蛋白) |
| | 肾病性 | |
| | 家族性地中海热 | 蛋白 A |
| | 纤维蛋白原 α 链 | |
| | 溶菌酶 | |
| | 载脂蛋白 A-1 | |
| | 老年性系统性淀粉样变性 | 正常转甲状腺素蛋白变种(前白蛋白) |
| $A\beta_2M$ | 长期透析 | $\beta_2$-微球蛋白 |

20%病例。免疫固定法70%以上病例血清和尿中皆有M蛋白发现。诊断时能由血清或尿中检出M蛋白的几达90%。

骨髓浆细胞一般都只轻度增多,中位数7%。骨髓中浆细胞数>20%的病例不到20%。骨X线像正常,除非已有多发性骨髓瘤发生。

## 脏器系统受累

### 心脏和循环

诊断时约20%病例有心衰,病程中还有10%病例发生心衰(第73章)。心电图肢导常示低电压,或为前间壁梗死改变(前向电动力缺失),但尸检时并无心肌梗死证据。心房颤动、房性或交接区心动过速、室性早搏、心脏传导阻滞等,都是常见心电图改变。

超声心动图检查心脏淀粉样变性意义极大。室壁和间壁厚度增加,与心衰发生率相关(第73章)。早期心脏淀粉样变性的特征是舒张失常,晚期则为限制性血流动力学改变。下肢、上肢或颌的运动性疲劳可能甚为突出。直立性低血压约见于15%病例。

### 其他脏器

诊断时25%以上病例已有肾病综合征(第119章)。但蛋白尿程度与肾内淀粉样物沉积不是很平行的。肉眼血尿罕见。以感觉迟钝性麻木为特征的下肢感觉运动性末梢神经病,约见于15%病例。自主神经功能失常可甚突出,一般表现如立位低血压,腹泻,阳痿等。淀粉样变性亦可累及关节周围组织,引起肩垫综合征(shoulder pad syndrome)。淀粉样物所致溶骨性损害偶亦有之。淀粉样物沉积所致横纹肌假肥大(pseudohypertrophy)可能突出。另如淤点、淤斑、丘疹、斑块、小结、肿瘤、大疱、皮肤肥厚、甲营养不良等损害亦可见到。

**表196-7**

**原发性淀粉样变性的诊断***

Ⅰ. 刚果红染色淀粉样物阳性,见于以下一处以上:
  1. 脂肪抽吸样本
  2. 骨髓活检样本
  3. 脏器活检(如肾,肝,心脏,消化道,腓肠神经)

Ⅱ. 淀粉样物与轻链有关的证据
  1. 淀粉样组织免疫过氧化物酶染色显示轻链染色阳性
  2. 血清或尿中有单克隆蛋白
  3. 骨髓样本中有单克隆浆细胞

*诊断原发性淀粉样变性,Ⅰ、Ⅱ皆须具备。

## 诊断

诊断原发性淀粉样变性,除有证据表明淀粉样物来自浆细胞增生病变外,还须由淀粉样物染色阳性所证实。初步诊断可作腹脂抽吸,75%病例为阳性。浆细胞增多程度,须作骨髓穿刺和活检,50%以上病例淀粉样物阳性。腹脂或骨髓活检结果阳性率90%,如二者皆阴性,其他选项还有直肠活检及可疑脏器活检(表196-7)。

特异性抗血清有助于系统性淀粉样变性的类型鉴定。利用针对淀粉样物P组分的抗血清,可以证明淀粉样物的存在,因为各型淀粉样物中皆有此组分。

## 预后

目前淀粉样变性病人的中位数存活期是13个月,但差别很大,决定于其相关综合征;心衰发生后,只能存活约4月。但只有末梢神经病的患者,中位数存活期约2年。

### 治疗

淀粉样变性的治疗尚不满意。有一项随机试验指出:含马法仑、泼尼松和秋水仙碱的疗法,存活期(18个月)优于单用秋水仙碱治疗(8.5个月)。●

4′-碘-4′-去氧玉红素(4′-iodo-4′-deoxyrubicin;1-DOX)治疗也能取得临床改善,本品似能与淀粉样纤丝结合,故有助于淀粉样物沉积的消除。大剂量马法仑(140~200 mg/m$^2$)静注继以自体末梢干细胞救援,结果令人振奋。但因随访时间尚短,因此治疗作用仍难评估。

肾病综合征必要时应以限盐和利尿剂治疗。如有氮质血症症状，应做慢性透析。限盐和慎用利尿剂，对心衰也有帮助。洋地黄则须避免或极为慎用，因为病人对该药敏感性非同寻常，心脏传导阻滞及心律失常常见。弹性袜或紧身衣(leotards)对直立性低血压可能有助；氟氢可的松(fludrocortisone)可能也有作用，但可致液体潴留。

## 今后展望

今后在自体干细胞移植前的准备疗法和干细胞复注时减少骨髓瘤细胞或其前体的污染上，尚须努力改进。以骨髓瘤细胞独特型为肿瘤特异抗原制备的树突细胞疫苗(dendritic cell vaccine)以及单克隆抗体的免疫疗法，现正研究中。

### A 级论证文献

❶Child JA, Morgan GJ, Davies FE. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med, 2003, 348:1875－1883.
大剂量化疗及造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤，比常规化疗的中位数存活期为优。

❷Fernand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential clinical trial. Blood, 1998, 92:3131－3136.
大剂量化疗和自体末梢血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的多中心随机临床试验。

❸Attal M, Harousseau JL. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. Semin Hematol, 2001, 38:226－230.
作者等的随机试验证明：多发性骨髓瘤病人两次末梢血干细胞移植的效果，比一次性骨髓干细胞移植更好。

❹Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: An overview of 6633 patients from 27 randomized trials. J Clin Oncol, 1998, 18:3832－3842.
联合化疗与马法仑＋泼尼松治疗多发性骨髓瘤的比较，本文是27项随机试验共6633例的荟萃分析。

❺Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. J Clin Oncol, 1998, 16:593－602.
长期帕米膦酸治疗可使晚期多发性骨髓瘤病人骨病减少，骨痛减轻，生活质量提高。

❻Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. N Engl J Med, 1997, 336:1202－1207.
单用秋水仙碱，马法仑＋泼尼松，马法仑＋泼尼松＋秋水仙碱3种疗法治疗原发性淀粉样变性的随机试验，证明后者比单用秋水仙碱效果好。

### 推荐阅读

Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Mantatis A, et al. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. Blood, 2000, 2037－2044.
有关骨的孤立性浆细胞瘤的卓越评述。

Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Moulopoulos LA, et al. Waldenström's macroglobulinemia: Clinical features, complications, and management. J Clin Oncol, 2000, 18:214－226.

Waldenström 巨球蛋白血症的综述,包括临床特征、并发症及处理等内容。
Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc, 2003, 78:21 – 33.
复习 1027 例新诊断多发性骨髓瘤,中位数存活期为 33 个月。
Kyle RA, Thernesu TM, Rajkumar SV, et al. Prognosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): A long-term study of 1384 cases. N Engl J Med, 2002, 346:564 – 569.
未定性单克隆丙球病 1384 例预后的长期研究。

(王贤才 译;朱美珍,范懿 校)

# 第197章
# 头颈癌

Marshall Posner

## 定义

头颈癌症主要包括上呼吸消化道(upper aerodigestive tract)黏膜表面的鳞状细胞癌和各种涎腺肿瘤。该区的独特癌症有鼻咽癌,甲状腺恶性癌(第239章),成感觉神经细胞瘤(esthesioneuroblastoma),窦鼻出血未分化癌等。还有一些癌症也是起于头颈组织的,如比较常见的皮肤癌(第209章),淋巴瘤(第194章,第195章),黑色素瘤等。

## 流行病学

鳞状细胞癌(squamous cell carcinomas)约占头颈所有癌症的95%,其余5%,几乎都是涎腺癌。美国每年约有头颈鳞癌40 000例,约占全国所有癌症的4%。发生率现已稍有下降,但下降幅度还不能反映吸烟的减少。每年直接死于头颈鳞癌的约13 000人,虽然有在四旬中期甚至更早发病的,但死亡高峰在55~65岁。男子发病率约为女子3倍。

头颈黏膜表面可分为6个解剖区:口腔,口咽,咽下部,喉,鼻咽,鼻窦等。头颈鳞癌的解剖起源部位对诊断、蔓延、预后和治疗都有重要(但也不是绝对)意义,这是起源部位黏膜细胞的内在生物学差异和淋巴引流方式的不同,以及在这个结构密集区中与其他结构的相邻关系等决定的。

### 口腔

口腔(oral cavity)包括口底,舌前部,唇,颊面,硬腭,磨牙后三角,牙龈等。口腔是体检时很易接触到的,因此此处肿瘤常能在病程较早期发现。口腔肿瘤与吸食无烟烟草及其他口腔烟草制品强烈相关,发生在烟草制品与黏膜长时接触的颊面和龈面。前舌癌即以烟民中较为常见。唇癌在移植病人中发生尤多,阳光紫外线照射对DNA的损伤可致此癌。

### 口咽部

口咽部(oropharynx)包括舌(从舌中部向后至会厌)、扁桃体、相关咽壁和软腭。这是美国头颈癌最常见部位,也是欧洲头颈癌常见部位。此区肿瘤与人乳头状瘤病毒(HPV)有关,特别是年龄较轻的非烟民。

### 咽下部

咽下部(hypopharynx)包括梨状隐窝,咽侧和咽下壁,以及喉的后面。这些结构包围在喉的后方和两侧。由于喉周围的隐窝和腔隙,此区肿瘤可能很难发现。因此原发性咽下部肿瘤可能无症状,像口咽肿瘤一样,直到晚期才被发现,或为"原发部位不详"。这些肿瘤都与抽烟和饮酒有关。

### 喉

喉(larynx)包括音带,声门下腔,声门上喉,以及甲状腺,环状软骨,杓状软骨等。构成声门上喉的几种结构是会厌,杓会厌襞,假声带等。真声带肿瘤早期即有症状,很少蔓延超出喉界;而声门上或下肿瘤则相对无症状,向淋巴管和局部蔓延的风险较大也较早。喉癌与吸烟强烈相关。

### 鼻咽部

鼻咽部(nasopharynx)包括鼻道后黏膜面和口腔

结构。鼻咽癌在太平洋沿岸、北非和中东常见。在中国和东南亚某些地区,鼻咽癌发生率已达肺癌水平。北美此癌每年约2000例。鼻咽癌常与Epstein-Barr病毒(EBV)对上皮肿瘤细胞的隐性感染有关,传染性单核细胞增多症(第371章)的病原体即EBV。鼻咽癌还与环境及遗传因素有关:易感群体移居北美后,第二代仍保持对此癌的高风险。但与头颈部其他鳞状细胞癌不同,鼻咽癌可在早年发生,少年和青年期有一明显高峰。世卫组织(WHO)把鼻咽癌分为3个组织亚型:未分化型(WHO Ⅲ)和非角化型(WHO Ⅱ)病例95%皆有EBV隐性感染,这是北美和世界各地的主要类型;分化良好型(WHO Ⅰ)较少,在世界各地约占5%,但在北美约占所有鼻咽癌的15%~25%,一般与传统危险因素如吸烟有关。无论分化程度如何及有无EBV感染,鼻咽癌的生物学表现都相似,早期累及局部淋巴结的风险高,自然病程长,向远处部位蔓延的风险也大。

## 鼻窦

鼻窦(paranasal sinuses)包括上颌窦、筛窦、蝶窦、额窦和鼻腔。在北美,这是头颈部肿瘤发生较少的部位,但在日本人中此处恶性窦病则发生甚多,原因不详。鳞状上颌窦癌在烟民中较为常见。鼻窦癌源出涎腺的约50%,常与接触木工及制革行业的粉尘有关。神经内分泌肿瘤(包括来自嗅神经组织的神经内分泌肉瘤:成感觉神经细胞瘤)及罕见的鼻窦未分化癌,有时也能见到。鼻窦癌常到晚期才被察觉,此时因侵入周围组织如眶部、鼻腔、颅底和脑神经等而有症状出现。

## 涎腺

涎腺(salivary glands)除见于以上所有部位外,还见于气管和食管。大小涎腺都能发生肿瘤,发生率与腺组织量大致平行。腮腺是最常见的单个部位。任何年龄(包括儿童)都能发生,但高峰年龄段是55~65岁。涎腺癌组织学形态不一,临床表现亦因组织学分类而异。腮腺肿瘤中,很大一部分是良性的。恶性肿瘤中,最常见的3种组织学类型是腺样囊肿癌,黏液表皮样癌,腺癌。罕见类型有腺泡细胞癌,涎管癌,恶性多形性腺癌(carcinoma ex pleomorphic adenoma),鳞状细胞癌等。涎腺癌的危险因素所知尚少,但附近区域作过放疗可使风险增加(第19章)。

## 病理生物学

烟草制品和乙醇是头颈部鳞癌最重要的病原和危险因素,二者都有明显的剂量效应(dose response)。任何刺激性烟雾都可使局部癌症的风险增加,而烟草中的尼古丁和其他烟叶成分则是直接作用于口腔黏膜,增加鳞癌风险(第14章)。乙醇也是致癌物,饮酒(第17章)和直接用于含漱,都可使风险增加。乙醇还能影响局部和系统性解毒酶,可使外界其他致癌物的致癌作用增加。外界其他危险因素如辐射和阳光照射;焊接,金属加工,柴油机排气,木材炉,石棉接触;慢性刺激物;维生素A缺乏;免疫抑制等。约25%病人未接触任何危险因素或接触甚微。

致病性HPV亚型特别是HPV 16,单此亚型即与约50%口咽癌有关。鼻咽癌主要与角质形成细胞(keratinocyte)感染EBV有关。典型鼻咽癌亦称淋巴上皮瘤(lymphoepithelioma),淋巴细胞浸润活跃,可能误作淋巴瘤。仔细检查即可发现瘤中恶性上皮细胞。鼻咽部早期发育异常与EBV有关,鼻咽癌的最早转化亦与该病毒相关。另如口咽、扁桃体和涎腺等处上皮肿瘤,偶亦与EBV相关。

有几种遗传病和遗传性改变,与头颈癌的发生有关。Fanconi贫血(第174章)是一些相关基因产物的罕见病变,即与舌癌的发生有关;与*PTEN*基因突变有关的Cowden综合征,也是这样。近来发现肿瘤抑制基因*p16*杂合子的遗传性缺失,也与头颈癌相关。此外,乙醇脱氢酶和P450基因的常见遗传性等位变种,可能与对乙醇及其他外界致癌物易感性增加有关。

头颈鳞状细胞癌的发生,从早期遗传性改变演变为明显的恶性组织,是一个多步骤发展过程。首先,黏膜细胞的癌前异常克隆可能位于头颈的某一部位;它们可能是在很多部位独立发生的,也可能是由某一部位扩散出来,在头颈的其他部位发展为独特但仍有相关性的肿瘤。因此约20%病例在上呼吸消化道发生第二原发瘤,最常见的部位是头颈、肺和食管;5%病人为同步性第二原发瘤。这些肿瘤的遗传性改变与原先的原发瘤即使不是完全相同,也是相似的,从而也为现场癌化(field cancerization)现象提供了进一

步证明。黏膜角质形成蛋白的早期改变涉及关键性分子通路(molecular pathways)的改变。这些改变很多都是其他癌症共有的。细胞周期由于细胞周期蛋白D1(cyclin D1)抑制物p16的早期丧失而调控失常,也可能是通过细胞周期蛋白D1而上调的;p53由于一些阻止细胞编程死亡(programmed cell death)的机制而丧失功能;促分裂信号转导(mitogenic signaling)则由EGF受体功能的上调而增强;COX-2超量表达,抑制细胞凋亡(apoptosis),促使血管生成;染色体失稳,而有非整倍体(aneuploidy)出现。这些早期分子和功能性改变,很多都是在口腔黏膜没有显见物理改变的情况下发生的,当然也有以黏膜白斑(癌前白色角化病)(leukoplakia)出现的。很多早期改变已成为新疗法的靶物,分子改变则可用作疗效的监测。

口腔癌前损害如黏膜白斑和黏膜红斑(erythroplakia)都是发育异常状态,由此发生头颈鳞癌的风险甚高。黏膜白斑(彩页12图197-1)是口腔或喉黏膜组织的白斑,约30%病例经数年时间演变为癌;如还伴有中至重度异常或非整倍性,演变速率还要快得多。黏膜红斑(彩页12图197-2)是黏膜的红色角化过度性改变,为晚期癌前损害,约60%将发展为口腔癌。发育异常损害和黏膜白斑中有非整倍性改变,与癌症发生高度相关,而其他分子改变如特异性视黄醛受体缺失,与癌性转化则非强烈相关性。

已有口腔癌前损害的病人,尚无已被证实有效的化学预防疗法。但继续抽烟饮酒会使复发和第二原发癌风险剧增则已肯定无疑。

头颈鳞状细胞癌病人发生局部复发和持续性病变的风险比发生远处转移的风险大,而且肿瘤的物理性增长速率看上去可能较慢,但在肿瘤质块内细胞倍增迅速。如果进入周期的肿瘤细胞都能活下来,并保持活跃生机,肿瘤就有可能每48小时倍增一次。但是大多数早期肿瘤由于凋亡、衰老、分化和灭活等原因,细胞丧失的速率也很高,因此肿瘤早期体积可有波动。但是一旦开始治疗,幸存细胞增长和再生能力增强,丧失的细胞少,临床生长更快。因此根治疗法应该是持续、积极而不停顿进行的。

## 临床表现和自然病程

头颈部肿瘤的症状和体征差异很大,与原发肿瘤所在部位和局部淋巴结引流有关。小肿瘤可能由于自行察觉或关键组织功能的早期障碍而很易发现。由于头颈鳞癌有保持局部化的特性,因此很少以头颈外的异常出现。涎腺恶性肿瘤的局限性较差,常向远处扩散,但由于原发瘤也多能在体检时直接触及和发现,因此也很少作为区外转移的原发肿瘤而发现。

**口腔肿瘤**的临床表现包括无痛性肿块、疼痛性肿块或溃疡,也可能是黏膜的单纯性增厚,因为它们有共同的感觉神经。但是这些症状如检查时未发现肿瘤,可能会作不必要的牙科处置,或反复给予抗生素治疗。而抗生素也能使症状减轻,甚至使肿瘤或淋巴结缩小,如果疼痛是浅表感染和炎症引起的话。但成人反复发生或持续性疼痛,应想到性质更凶险的病变。到后期如肿瘤已使舌运动受限或使第Ⅻ脑神经功能失常,就会影响说话。牙龈肿瘤可使牙松动,并沿牙槽侵入颌骨。口腔小涎腺的肿瘤因在黏膜下,发生溃疡的可能性较小。

对**真声带癌**(true vocal cord cancer)来说,声音嘶哑和其他类型声音改变是常见和预期中的早期表现,但对**声门上和声门下喉肿瘤**(supraglottic and subglottic laryngeal tumors)则可能已是较晚症候,这些肿瘤常较大而不侵害声带。梨状隐窝肿瘤长大并侵害迷走折返神经,或局部侵袭甚深,即能影响发音;耳痛和吞咽时疼痛放散至耳,也是这些肿瘤的常见和重要表现。故成人如有耳痛或持续声嘶,应请耳鼻喉科医师检查。由于这些区域靠后,检查不易,因此门诊常规检查时,常被疏漏。声门上区肿瘤、声门下癌和梨状隐窝癌也能以急性气道梗阻出现。此前病人常有喘息和轻度上气道窘迫史。有时可能误作成年起病的哮喘。

成人发生中耳感染或溢液,也应请耳鼻喉科医师及时检查。青年人的鼻咽癌即可以耳感染出现。咯血或鼻出血,可能是提示鼻咽癌或鼻窦肿瘤的唯一线索。颅底深部受累所致脑神经改变如外侧凝视异常、复视、面痛及面神经麻痹等,都已是晚期表现。**鼻窦肿瘤**也能以这些晚期症状出现,但因常有鼻塞而可能误作鼻窦炎。新发和持续性鼻窦炎或面痛症状,应想到鼻窦病变并做相应检查。

扁桃体和舌基部肿瘤可以局部疼痛及牵涉性耳痛出现,但这些部位的肿瘤常无症状,要长到很大,才会由于说话改变(热土豆声)、咽球感或舌运动受限而察觉异常。扁桃体和舌基部肿瘤可能由于失去黏

膜成分而在直接视诊时未被发现,而以颈部的实体或囊性肿块出现,即所谓性质不明性原发瘤。颈部孤立性肿块可因抗生素而大小起伏。但成人的颈部肿块特别是囊肿性的,都应认为是癌,直至另有证实:应在拟作细针抽吸(FNA)及切除活检前,先请耳鼻喉科检查。

头颈鳞癌分期是按TNM(肿瘤〈T〉,淋巴结〈N〉,转移〈M〉)分期系统,预后主要与N和T期有关(表197-1)。癌症向淋巴结扩散的风险,与原发瘤所在部位直接相关,其次是原发瘤的大小。口咽部肿瘤发生淋巴结转移的风险最大,以次是声门上喉和梨状隐窝(咽下部)、舌、软腭、口腔或口底、喉等处癌症。鼻咽癌最易发生广泛性淋巴结受累,而鼻窦癌则很少波及淋巴结。淋巴结波及位置部分亦决定于肿瘤所在部位。鼻咽癌向颈后淋巴结和高位颈淋巴结蔓延。口咽、喉和梨状隐窝肿瘤蔓延到高位淋巴结,这些部位的淋巴结转移可能是双侧性的。口腔肿瘤向颏下和颌下淋巴结转移。蔓延往往是从颌下淋巴结到颈中淋巴结有序进行的。口腔癌发生未被临床察觉的对侧转移风险高达20%。

头颈鳞癌的预后,直接与分期和工作状态(performance status)相关。最终治疗2年后,复发风险即大为减低。3年后存活率及可能根治率已能肯定。N(淋巴结)状态是提示复发的最重要预后指标,其次是T(肿瘤)期。Ⅰ期病人(T1N0)肿瘤受控概率在90%以上,Ⅱ期病人(T2N0)在85%以上。Ⅲ期(T1~2N1,T3N0~1)病人的癌控制决定于所在部位,自50%~70%不等。Ⅳ期病人(T1~4,N2~3或T4N0)可望获得20%~50%肿瘤特异性3年存活率。晚期病人提示预后不良的病征与受累组织(颈动脉,

**表197-1**

**美国癌症分期联合委员会对头颈鳞状细胞癌的分期**

| | 喉 | 唇和口腔 | 口咽部 | 咽下部 |
|---|---|---|---|---|
| **肿瘤** | | | | |
| Tis | 原位癌 | 原位癌 | 原位癌 | 原位癌 |
| T1 | 肿瘤只限喉的一个亚单元 | 肿瘤<2 cm | 肿瘤<2 cm | 肿瘤<2 cm,只限咽下部的一个亚单元 |
| T2 | 肿瘤累及一个以上亚单元,声带活动障碍 | 肿瘤>2 cm而≤4 cm | 肿瘤>2 cm而≤4 cm | 肿瘤>2 cm而≤4 cm,累及一个以上亚单元 |
| T3 | 声带麻痹累及会厌前或环状软骨后(声门上原发癌) | 肿瘤>4 cm | 肿瘤>4 cm | 肿瘤>4 cm或声带麻痹 |
| T4 | 波及喉外;侵入软骨 | 波及邻近组织(软组织或骨外,口腔,舌深部) | 波及邻近组织(喉,骨,肌肉) | 波及邻近组织(骨,肌肉或软骨) |

| 淋巴结 | 说明 |
|---|---|
| N0 | 无颈淋巴结受累阳性 |
| N1 | 同侧单个淋巴结<3 cm |
| N2a | 同侧单个淋巴结>3 cm但<6 cm |
| N2b | 同侧多个淋巴结都<6 cm |
| N2c | 双侧或对侧淋巴结皆<6 cm |
| N3 | 单个或多个淋巴结<6 cm |

| 转移 | 说明 |
|---|---|
| M0 | 无远处转移 |
| M1 | 有远处转移 |
| M2 | 远处转移无法评估 |

| 分期 | T | N | M |
|---|---|---|---|
| Ⅰ | T1 | N0 | M0 |
| Ⅱ期 | T2 | N0 | M0 |
| Ⅲ期 | T3 | N0 | M0 |
| | T1~3 | N1 | M0 |
| Ⅳ期 | T4 | N0~1 | M0 |
| | 任何T | N2~3 | M0 |
| | 任何T | 任何N | M1 |

颅底,翼状肌)和肿瘤绝对大小相关。病变复发已无根治可能的病人,中位存活期6~9月。患者可能死于局部关键结构包括血管、呼吸和吞咽等的功能障碍。

约15%~20%病例发生远程转移。口咽、扁桃体和梨状隐窝等处肿瘤,最易发生远处转移。约5%病例是以同步性肺肿瘤或转移出现。就诊或随访中发生单个肺转移的病例,约20%患者可望治愈。随着原发癌患者存活的增多,晚期远处转移可能也会越来越多。鼻咽癌的远处转移约为头颈鳞癌的3倍。

涎腺癌的临床表现因组织学情况而异。腺癌、涎腺管癌、涎腺鳞癌和高度黏液上皮样癌等向淋巴结蔓延,但也很快由血源播散。除腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma)外,淋巴结转移的存在,即表明远处转移的风险很大。腺样囊性癌累及淋巴结的不多,但却可沿神经蔓延。沿神经局部复发即甚常见,并可伴有"跳跃"性损害。腺样囊性癌晚期还可发生肺转移,但这些病人的病程仍可延续20年以上。低度黏液上皮样癌和腺泡细胞癌发生远处转移的风险很小,如未完全切除,以局部复发为主。

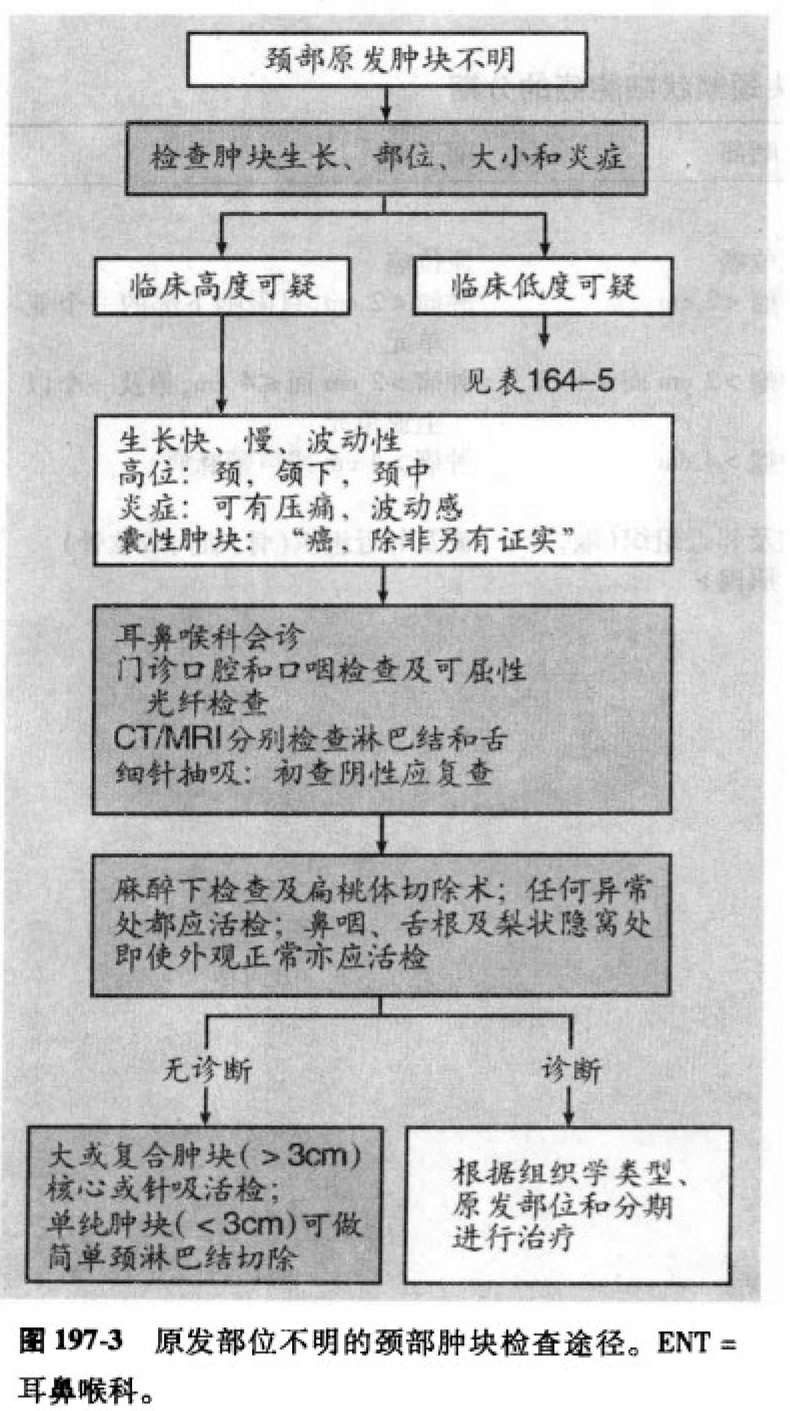



**图197-3** 原发部位不明的颈部肿块检查途径。ENT=耳鼻喉科。

## 诊断和评估

头颈部直接视诊相对为易,因此体检在诊断和分期中作用重要。以局部症状或体征如溃疡或小肿块前来就诊的病人,基层医师和专科医师应在门诊对头颈部进行周密检查,包括可见组织的观察,舌底、扁桃体区和颈部触诊。初步检查还应包括专科医师的纤维光学检查。原发损害部位易于到达时,初次就诊时即可作诊断性活检。但无论是否疑为癌症,切除活检都不可轻动,因为切除边缘常难掌握和不充分,而使再次切除时涉及范围更大。单纯钻取活检(punch biopsy)即足供诊断之用,特别是对舌,此处肿瘤很易由淋巴管蔓延。

高度疑为癌症的病例,根治性手术干预前,应先作CT扫描(从颅底到锁骨),螺旋CT更好,并摄取胸片。检查软组织受累,磁共振成像(MRI)能提供更多信息,特别是舌基部,咽旁间隙,以及鼻窦肿瘤时。MRI能区分软组织肿块和分泌物潴留,而CT更利于骨侵袭的评估。正电子发射体层摄影(PET)扫描可能也有帮助,但其确切意义仍待阐明。

活检证明为癌或高度怀疑为癌,应先在麻醉下作内镜检查,为原发肿瘤分期,再作最终治疗。这样可以了解病变波及范围,拟定的最终疗法是否稳妥,有无第二原发癌存在,因此是与病人讨论最终治疗前绝对必要的步骤。麻醉下内镜检查和触诊,可能发现未预料到的局部蔓延及同步发生的第二原发癌(约见于5%病例),所有病人都应做食管镜或咽钡检查,高危病人还要做支气管镜检查。

## 原发癌未定病人的检查

患者常以某一淋巴结肿大或颈上部若干淋巴结聚集而来基层医师处就诊(图197-3)。除非已有明显症候足以作出头颈癌的诊断,这样的病人都应考虑

为原发损害待定。锁骨上区肿块反映原发肿瘤当在锁骨下方,颈中和颈部肿块很少是从锁骨下方转移来的。确定原发部位对正确治疗、减少发病率和评估预后都是至关重要的。

无痛性肿块的最常见原发部位是口咽部(舌基部和扁桃体)和梨状隐窝。涎腺癌、淋巴瘤、黑素瘤和皮癌等也能以此方式出现。两侧淋巴结病和有系统症状的淋巴结病,可能提示淋巴瘤。而疼痛、发热、发红的损害,则可能是感染性病因。腮腺内结节最可能是皮肤恶性损害的转移。查体时要仔细检查皮肤原发癌症。初步检查即应包括 CT 和 MRI。如为阴性,应作细针抽吸(FNA)。肿块部位不易到达的,可能须作 CT 导向活检。这种情况下 PET 扫描可能有助,但所获资料仍有争议。如 FNA 或 CT 导向活检鉴定为鳞状细胞,则最可能是头颈部鳞状细胞癌。第一次 FNA 阴性的,可做第二次。其次是麻醉下内镜检查,同时可做扁桃体切除术。内镜检查包括对一切异常处、发硬区、舌基部、鼻咽和同侧梨状隐窝的定向活检(即使看来是正常的)。如病理所见可疑,原发部位仍未证实,可做淋巴结核心活检,单个淋巴结 <3 cm 的,亦可切除活检。如未发现原发部位,而病人表现为 N1 或小 N2a/b,可做颈淋巴结切除术(neck dissection)。有些组织学鉴定为鳞状细胞的病人,始终未能确诊。目前还没有分子标志,可以区分头颈癌与皮肤(涎腺)鳞癌。EBV 阳性提示鼻咽癌。

与头颈鳞癌不同,涎腺癌在自然病史和治疗上都不尽同。3 种最常见的组织学类型是腺样囊性癌,黏液表皮样癌,腺癌。其他组织型还有侵袭性涎管癌和鳞状细胞癌,侵袭性较小的组织型有腺癌性多形性腺癌和腺泡细胞癌。由于腺样囊性癌沿神经发展,也能作血源性播散,因此实施重大手术前,都要以CT扫描周密检查脑神经和胸部。还须注意检查骨和肝转移。但正规淋巴结解剖则无必要。筛窦和蝶窦腺样囊性癌为局部侵袭性,须以特殊手术和放疗技术,以利局部控制。黏液表皮样癌表现决定于组织学特征。低度和中度损害很少转移。孤立性高度肿瘤向局部淋巴结蔓延,亦可由血源传播,发生肺转移的风险很高。高度损害的追查,与腺样囊性癌相似。局部治疗应以局部控制为目的,并做淋巴结解剖。镜下边缘贴近或已有淋巴结受累的,应做放疗。腺癌、涎管癌和鳞状细胞癌也是预后不良损害,有侵袭性局部和远位转移。因此这些肿瘤也应以侵袭性黏液表皮样癌的同样方式检查评估。腺泡细胞癌和恶性多形性腺瘤都是比较少见的癌。如未完全切除,易致局部复发。转移罕见,生长常甚慢。

## 其他头颈肿瘤

头颈部淋巴瘤常以颈淋巴结病或 Waldeyer 环淋巴组织肿瘤出现(第 194 章,第 195 章)。除非伴有系统症状或淋巴结病,否则以扁桃体肿物或孤立性颈淋巴结出现的淋巴瘤,就很难与头颈部鳞癌鉴别。再者,淋巴瘤病人也可能由于过去吸烟、放疗或免疫抑制而在较后期发生原发性头颈癌。淋巴瘤可由流式细胞术(flow cytometry)或 FNA 取样的特殊染色与炎症鉴别。任何淋巴瘤都可在颈或 Waldeyer 环上发生。扁桃体更易发生套细胞(mantle cell)和未分化淋巴瘤。涎腺可能发生黏膜相关性淋巴细胞(MALT)淋巴瘤。

孤立性颈部肿块即使是无吸烟史的青年病人,也

**表 197-2**

**头颈鳞癌的一般治疗方法**

| 分期 | TNM | 疾病特异性存活率 | 治疗方法 | 说明 |
|---|---|---|---|---|
| Ⅰ期 | T1N0 | 85% ~95% | 手术或放疗 | 1. 考虑器官功能和长期毒性 |
| Ⅱ期 | T2N0 | 75% ~90% | 手术或放疗 | 1. 考虑器官功能 |
| | | | | 2. 大体积肿瘤联合治疗 |
| | | | | 3. 病理分期有预后不良征象时,术后加作放化疗 |
| Ⅲ期 | T3N0 | 50% ~75% | 综合疗法 | 1. 一期同时放化疗保存器官功能 |
| | | | | 2. 术后放化疗 |
| | | | | 3. 大体积及咽下肿瘤更须峻治(顺序治疗) |
| Ⅳ期 | T1 ~3N2 ~3 | 20% ~60% | 综合疗法 | 1. 联合治疗 |
| | T4N0 ~3 | | | 2. 有限手术 |
| | 任何 M1 | | | 3. 术后放化疗 |
| | | | | 4. M1 姑息治疗(孤立性肺转移可作根治疗法) |

应做系统检查(图197-3)。窦鼻T细胞和NK淋巴瘤亦称致死性中线肉芽肿(lethal midline granuloma),是头颈淋巴瘤的特殊一类,都与EBV感染有关(第371章)。鼻咽和鼻窦还能发生孤立性髓外浆细胞瘤(第196章)。

头颈肉瘤有成骨肉瘤(osteogenic sarcoma)(第208章)和神经鞘肿瘤。副神经瘤(paraganglioma)是副神经主细胞的罕见恶性肿瘤,可能波及甚广,多中心性,血管丰厚。横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcomas)好发于眼眶和鼻窦,患者年龄较轻,位于头颈部时的预后常比其他部位好。成嗅神经细胞瘤(olfactory neuroblastoma)即成感觉神经细胞瘤(esthesioneuroblastoma),侵害鼻腔和颅底。

很多皮肤肿瘤亦可以颈及腮腺区淋巴结病出现,如黑素瘤和鳞状细胞癌(第209章)。有一种罕见的皮肤附属器肿瘤:Merkel细胞癌(第209章),可能与其他神经内分泌上皮肿瘤混淆。

## 治疗和预后(表197-2)

为病人选择治疗方案,要根据以下3条:肿瘤原发部位和分期,并存疾病和病人意向,肿瘤组织学特征。早期损害(T1N0和T2N0)是由大小界定的,预后则视所在部位而定。如累及真声带的早期喉癌,预后极佳,可以局部切除法治疗。适选病人亦可作保存声音的部分喉切除术(voice-preserving partial laryngectomy)。早期癌症放疗亦同样有效。如有向淋巴结蔓延风险,术后即须放疗,手术的主要价值减低。

**口腔舌、舌根和梨状隐窝肿瘤**预后不佳,并因黏膜下蔓延和累及淋巴而难以准确分期。Ⅰ、Ⅱ期癌约80%~90%病例可由局部手术或放疗治愈。只限于口腔和前部损害,可能手术更好。通过手术取得分期的病例,如切缘阳性,有两个以上阳性淋巴结,或已发生囊外扩散,则5年存活率不佳(<30%);术后加做化疗或放疗,可使存活率改善。目前对由病理、分期和工作状态提供的信息,尚无分子及免疫组化检查可以作出明确补充。

如果存在器官保存和功能问题,或无论手术结果如何都需放疗,就应考虑一期放疗。随机研究证明:高分割量加速放疗可使肿瘤回应率提高,但未转化为存活率的提高,且短期发病率也较高。

中期(Ⅲ期——T1~3N1,T3N0)和局部晚期(Ⅳ期——T1~3,T4)病例的根治疗法仍有争议。Ⅲ期病例的长期(3年)存活率一般是50%~75%,而Ⅳ期病例只有15%~50%。中期病变一般都能切除,但器官保存可能是要着重考虑的问题。很多病例都需包括化疗的综合治疗方案。

前部损害可能开始即以手术治疗为宜。口腔很易进人,但手术和重建也较易为人忽视;如无预后不利因素,放疗或化疗可以起到缓解作用。对中期和晚期肿瘤,则须放疗或化疗辅助治疗,以防复发。如口咽部舌或咽下部的T3或N1损害,几乎都比临床发现的更为广泛,可能更适合非手术性局部和系统疗法。又如肿瘤生长迅速的病人,更宜以综合方式治疗。广泛性N2和N3淋巴结病(Ⅳ期)时,由于局部复发和远处转移致使预后不良,应认为可能是不能切除的。有些部位如鼻咽和咽后部肿瘤,也应考虑以放射或化学放射疗法为最终治疗。

随机试验证明:放射治疗如以每日2次分割量治疗而不是每日1次疗法,局部控制和无病存活率更好。但总存活率与常规每日疗法仍无差别。

**诱导化疗**(induction chemotherapy)是在对局部进行确切治疗前给予的化疗。最有效的诱导化疗是顺铂(cisplatin)100 mg/m$^2$一次性静注(IV)加5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)1000 mg/(m$^2$·d)静脉输注共5日,每3~4周重复1次。放疗和手术前加用这种诱导化疗,比常规化疗收效更好,可使晚期头颈癌病人的存活率提高。[1,2]在治疗口咽、喉和咽下部肿瘤上,这种诱导化疗继以放疗,疗效与手术相同,这些器官的功能都得以保存。[3,4]

**化学放射疗法**(chemoradiotherapy)即把化疗和放疗结合运用,比单独放疗收效更好,可使晚期病人的总存活率明显提高。如鼻咽癌试验显示:化疗期间每3周接受1次顺铂治疗(100 mg/m$^2$ IV),再继以辅助性化疗,存活率比只以放射治疗时明显为高。[5]对口咽部癌的试验也表明,以卡铂(carboplatin)和5-氟尿嘧啶加同时放疗的存活率,比单独放疗组明显要好。[6]

局限性晚期或不能切除性病变,综合治疗中应含化疗。诱导化疗和化放疗都能延长存活期。也可考虑二者先后应用。能耐受治疗并参与康复的病人,应

为他们保存器官。

**鼻窦肿瘤**的治疗是个特殊问题。由于它们很少发生转移,因此对能切除的Ⅲ、Ⅳ期病例,治疗应侧重于手术切除,术后放疗或化放疗;不能切除的损害,则以化放疗求得局部控制。颅底周围和脑肿瘤,质子束放疗可能更为适合。

## 随访

患者都须终生随访。每年至少应拍1份胸片,第1年每月或2月应作1次监护检查,注意第二原发癌和复发的发生,以后检查频度可酌减。3年以后治疗失败即甚罕见,但仍有可能发现第二原发瘤。要向病人强调禁烟戒酒的重要性。

治疗期间和刚治疗后,止痛药、局部麻醉剂、黏液溶解剂和盐水漱口对病人都很有用。但含乙醇制剂皆须回避。必要时加用长效药如芬太尼(fentanyl)及缓释麻醉剂(第29章)。放疗期间经皮胃造孔管饲能保持体重,促进愈合,从事营养方面的处理。精神抑郁也是重大问题,应给予精神支持,抗抑郁剂可能极有助益(第426章)。放疗后涎腺功能改善历时4年以上,但主要改善是在最初2年中取得的。约20%病例可因毛果芸香碱(pilocarpine)的应用而使涎液增多。

甲状腺功能减退也是放疗的长期后遗症,约见于50%病例,早至放疗3个月后即可出现。故应定期监测血清促甲状腺素(TSH)水平,必要时应予矫治(第239章)。放疗后患者终生都有因牙科操作而发生并发症的相当风险。骨坏死疼痛,可能误作肿瘤复发,须以抗生素严治、扩创和高压氧以利愈合。

注意检查复发、第二原发瘤和转移,评估治愈程度。如有复发或第二原发瘤,应由复发分期、原先治疗和间隔时间决定治疗选项。已做手术但未做放疗的病人,根治计划中可包括手术、放疗和化疗。照射区复发损害如仍能手术,一般仍以手术为宜。重要的是手术须包括整个复发。临床症状方面,持续性疼痛可能是提示复发的最重要症状,如已发现可疑损害,应考虑再次活检。口腔,喉及咽下部肿瘤复发病人,约30%可再手术补救获得治愈。再次放疗对某些病例也是可行的。

已经不能治愈的病人,姑息疗法也能改善生命质量,延长存活期。如气管切开以控制气道,喉切除止痛和防止吸入,经皮内镜胃造孔管饲等。这些处置对适选病人是能收到减轻痛苦改善护理的效果的。

姑息性化疗对某些病人也很有利。单品治疗一般效验不佳,联合治疗常能收到较好效果(30%~50%),但对中位和1年存活率改善有限,毒性也较大。

## 涎腺肿瘤

与头颈鳞癌不同,涎腺癌的自然病史和治疗都不尽同,但治疗主体仍是手术。局部复发的早期症状是脑神经功能失常和进行性疼痛。PET扫描可能有助于复发与放疗所致神经病的鉴别。

转移性涎腺肿瘤,尚无高活性药物及联合疗法可资治疗。局部治疗如手术切除孤立性转移,射频消融,放疗等。有效率一般为20%~35%,但长期收效亦偶有之。

# 今后展望

经电脑强化的新放疗技术,可使放疗更准确地作用于靶组织,减少放射反应发病率。肿瘤分子分布态势测定能提高诊断、监测和预后水平。与头颈癌有关的两种病毒EBV和HPV疫苗,现正开发中,可为高危人群防止癌症的发生。正在开发的新抗癌药,针对肿瘤活性和生长至关重要的调节失常通路,也在临床试验中。

A级论证文献

❶Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase Ⅲ trial of initial chemotherapy in stage Ⅲ or Ⅳ head and neck cancers: A study by the Gruppo de Studio sui Tumori della Testa e del collo. J Natl Cancer Inst, 1994, 86:265-272.

Ⅲ期和Ⅳ期头颈癌初期化疗的Ⅲ期试验。

❷Domenge C, Hill C, Lefebvre J, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. Br J Cancer, 2000, 83:1594 – 1598.
新辅助化疗治疗口咽癌的随机试验。

❸Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med, 1991, 324:1685 – 1689.
诱导化疗＋放疗治疗晚期喉癌与手术＋放疗的比较。

❹Lefebvre J, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European organization for research and treatment of cancer phase Ⅲ trial. J Natl Cancer Inst, 1996, 88:890 – 898.
梨状隐窝癌的喉保存疗法，本文报告欧洲Ⅲ期癌症研究和治疗机构的初步试验结果。

❺Al-Sarraf M, LeBlane M, Shanker GP, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase Ⅲ randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol, 1998, 16:1310 – 1317.
晚期鼻咽癌化学放射治疗和放射治疗的Ⅲ期随机比较试验证明：放疗期间接受顺铂化疗再作辅助化疗的病例，存活期比只用放疗组为优。

❻Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomittant chemotherapy and radiation therapy for advanced stage oropharynx carcinoma. J Natl Cancer Inst, 1999, 91:2081 – 2086.
本文证明化疗与放疗联合应用治疗晚期口咽癌，收效比单用放疗明显为优。

## 推荐阅读

Braakhuis BJM, Tabor MP, Leemans CR, et al. Second tumors and field concentration in oral and oropharyngeal cancer: Molecular techniques provide new insights and definitions. Head Neck, 2002, 24:198 – 206.
有关头颈癌分子发病机制当前认识的精彩评述。

Forastiere A, Koch W, Trotti A, et al. Head and neck cancer. N Engl J Med, 2001, 345:1890 – 1900.
有关头颈癌的实用综述。

Haddad R, Wirth L, Posner M. Integration of chemotherapy in the curative treatment of locally advanced head and neck cancer. Expert Rev Anticancer Ther, 2003, 3:331 – 338.
化疗组合治疗局部晚期头颈癌的新近已发表试验的综合评述。

Pignon J, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell cancer: Three meta-analysis of updated individual data. Lancet, 2000, 355:949 – 955.
头颈局限性晚期鳞状细胞癌局部区域疗法加化疗的荟萃分析。

（王贤才 译；王小磊，范懿 校）

# 第198章

# 肺癌及其他肺肿瘤

York E. Miller

## 定义

肺癌(lung cancer)是美国男女癌症死亡的主要病因。99%以上肺恶性瘤都起于呼吸上皮,故名**支气管肺癌**(bronchogenic carcinoma)。就临床角度而言,支气管肺癌可分为两类,即小细胞肺癌(small cell lung cancer;SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),后者包括腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌等亚型(表198-1)。准确的组织诊断至为重要,因为SCLC化疗及放疗收效率高,故只在少数情况下须做手术治疗。反之,NSCLC在某些阶段可由手术根治,而非单由化疗所能治愈。肺癌的总体5年存活率仍仅14%,令人失望。抽烟是发生肺癌的主要危险因素(第14章,第186章)。

## 发生率和患病率

20世纪最初10年中,肺癌为一罕见病变。但至1998年,美国约有171 000例肺癌新病人,死亡约160 000人。现在无论男女,肺癌都是最常见的死亡原因,在所有癌症死亡中,约占28%。就癌症死亡和年死亡人数而言,肺癌影响比乳腺癌、前列腺癌、结肠癌和直肠癌的总和还要大。美国白人中年男子的肺癌发生率近来达到高峰,现已稍有下降。但女子则一直保持增长势头,近10年来,肺癌已超过乳腺癌,成为妇女癌症死亡的主要病因。从世界范围来看,进入21世纪,由于戒烟者中病例的出现、20岁以下青少年吸烟的增多以及发展中国家香烟的上市,使得肺癌仍然是人类面临的一个重大问题。

## 流行病学

### 可变危险因素

#### 烟草制品

约87%男性和85%女性病例是吸烟引起的,肺癌死亡率与吸烟剂量相关,包括吸烟时间长短和吸烟程度。SCLC与吸烟相关性最为强烈,男女病例的相关性分别为97%与91%。戒烟使肺癌风险缓渐下降,历时多年,但还不是完全正常化。烟雾中含有很多致癌物(carcinogen)和原致癌物(procarcinogen)。从肺癌吸烟者分离到的癌基因(oncogenes)与肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes)突变形式(碱基颠换〈transversion〉还是转换〈transition〉),与烟中主要致癌物的作用机制也是相符的(第185章)。

**表198-1**

肺恶性肿瘤

| | 发生率(%) |
|---|---|
| **常见肺肿瘤** | 99 |
| 非小细胞癌 | 约75 |
| 腺癌 | 约35 |
| 鳞状细胞癌 | 约30 |
| 大细胞癌 | 约10 |
| 小细胞癌 | 约20 |
| 类癌 | 约5 |
| **罕见肺肿瘤** | <1 |
| 淋巴瘤,癌肉瘤,黏液上皮癌,恶性纤维性组织细胞瘤,黑色素瘤,肉瘤,胚细胞瘤 | |

### 被动吸烟

美国环境保护局把被动吸烟也列为致癌性。这从被动吸烟者血中致癌物水平可察觉的增高，亦可得到证明。很多研究都表明：吸烟者的配偶肺癌发病风险亦增高。烟民子女接触烟雾比配偶更多。儿童时期接触量为25烟民1年的孩子，今后患肺癌风险比非烟民约高出1倍。

### 职业和其他接触（第89章）

接触石棉不仅与间皮瘤有关，而且发生各组织型肺癌的风险也会增加。非烟民石棉工人的肺癌相对风险约为5。吸烟与石棉接触的影响是协同性的，风险比（risk ratio）在50～100间。常见石棉接触源如造船业、海轮机舱、汽车（特别是刹车内衬）工人、油漆工和建筑业等。有些接触似乎微不足道，但却造成明显影响，如曾从石棉工人的配偶和子女发现间皮瘤，只是由于亲属把工作服带回洗涤而身患此瘤的。接触石棉纤维，现已在严重控制中。由于石棉接触与吸烟的风险是协同性的，因此对双重接触者最重要的干预就是戒烟。

电离辐射（第19章）与肺癌的相关性，是由接触氡子体（radon daughters）的铀矿工人的经典研究确定的。有明显地下放射性地区的其他矿工，也会发生接触。有些家庭环境也有相当水平的氡，特别是现代绝缘处置也使氡水平增加。估计美国每年约有5000～15 000例肺癌，是由氡造成的，他们中间大多都是烟民。像石棉与吸烟一样，接触电离辐射与吸烟的风险也是协同性的。其他环境及职业性致癌物如砷、铬、氯甲醚、芥子气、镍、多环烃、氯乙烯等，可能还要包括硅和某些人造纤维（第20章）。

### 空气污染

空气污染与多种呼吸道病变有关。作为肺致癌物的可能性，也是很久以来就被想到的。很多研究都证明城市肺癌发生率高于农村，但这种差异也可能是其他因素造成的。

### 慢性阻塞性肺病

慢性阻塞性肺病（COPD，第85章）是指肺功能检查有气流受阻或有慢性支气管炎症状而言，这类病人的肺癌风险也比常人增高数倍。在有轻度COPD的中年人中，死于肺癌的人数现已超过心血管病。

### 膳食（第12章）

流行病学调查证明膳食中水果、蔬菜含量少的人，发生肺癌的风险增加。但增加水果、蔬菜摄入的膳食干预对肺癌风险有何影响仍未确定。

## 不可变危险因素

### 性别和种族差异

肺癌发生率的性别差异最大因素是男女吸烟习惯不同。美国当前肺癌的发生和死亡，主要都在男子，但妇女发生率也在迅速增加，其中中年男子已接近高坪。但妇女如果处于同样接触水平，肺癌易感性可能比男子更高。美国黑人男子肺癌发生率最高，但种族差异还与社会经济状况和吸烟行为有关。但有一项研究的结论是：对这些因素作过校正后，黑人男子和妇女的肺癌发生率仍比白人为高。

### 遗传易感性

分离分析（segregation analysis）证明：家族中肺癌发生率符合有一常染色体主基因控制易感性的遗传规律（第36章）。估计50、60、70岁时诊断的肺癌与该位点分离有关的各为69%、47%、22%。但是也有研究提示对肺癌的易感性是由于很多基因的外显率（penetrance）低。

可能决定肺癌易感性的主要基因类别（第185章）包括原癌基因（proto-oncogenes）、肿瘤抑制基因、促使前致癌物代谢为活性致癌物的酶编码基因（典型代表如p450酶）、调节生长因子数量和作用的基因以及致癌物解毒基因（典型代表如谷胱甘肽S转移酶μ）。虽然有p53或成视网膜细胞瘤（retinoblastoma）肿瘤抑制基因种系改变的家族，肺癌发生率较高，但他们的发生机制似与一般群体不同。P-450酶系中两种代谢致癌物的同工酶CYP2D6和CYP1A1（很多人还可使致癌物活化），亦与肺癌易感性有关。谷胱甘肽S转移酶μ有一共同无效等位基因，可使某些人的肺癌发生风险增高。易感性基因组合似能

使肺癌风险大为增加。

## 发病机制

呼吸上皮是由原始前肠内胚层的一个凸起发育来的。所有呼吸上皮都是原始呼吸上皮分化来的。动物研究证明:气道上皮中,无论分泌细胞还是基细胞,都能分化并再分化为各种上皮亚型。肺泡上皮中Ⅱ型细胞就是增生性干细胞。支气管肺癌的所有组织亚型,反映特定肿瘤的分化途径。分化的可塑性可由混合型肿瘤的发生得到证明,它们表达的是一种以上组织学亚型的分化标志物,而且肺癌细胞系的特异癌基因实验性表达,能使化分特征发生改变。

## 癌前生物学

目前支气管肺癌发生的常用模型是多步骤癌发生过程,即很多与调节生长有关的基因突变的连续积累过程。鳞状细胞癌的癌前损害已有描述并已得到广泛认同。对外周腺癌已提出非典型肺泡增生是癌前损害,这些损害都是克隆性的,显示的突变,也常能在肺腺癌中发现。

对有不同程度鳞状细胞发育不良的支气管上皮,已由显微解剖发现的改变,包括染色体3p,8p,9p缺失,以及癌前损害较少见的p53基因突变。吸烟者和戒烟者(ex-smokers)中,支气管上皮突变亦极常见,即使只是与烟草相对轻微的接触后。吸烟者上皮的单个突变虽常见,但多发性突变包括比较少见的p53和Ki-*ras*突变等改变,更多是与晚期发育异常相关。

细胞增生也是癌发生所必需的。吸烟者来自炎症细胞、上皮细胞和神经内分泌细胞的生长因子可能增高,并在肺癌发生中起到一定作用。已从癌前损害中注意到的上皮内血管生成,即所谓血管生成性鳞状细胞发育异常(angiogenic squamous dysplasia),但是现在还不清楚这种损害是否更易发展为侵袭性癌。

**表 198-2**

**肺癌时常见的典型染色体缺失**

| 染色体区缺失 | 肿瘤抑制基因灭活 |
|---|---|
| 3p14-25 | 不详,可能为多发性,包括 FHIT 和 *RASSFIA* |
| 5q | ? APC,MCC |
| 9p21 | CDKN2A,CDKN2B,可能还有其他 |
| 13q14 | Rb(SCLC ~100%,NSCLC ~20%) |
| 17p13 | p53(SCLC ~90%,NSCLC ~60%) |

FHIT = 脆性组氨酸三联体;*RASSFIA* = *RAS* 相关域 *IA* 族;APC = 结肠腺瘤性息肉病;MCC = 结肠癌突变。Rb = 成视网膜细胞瘤;SCLC = 小细胞肺癌;NSCLC = 非小细胞肺癌(第62章)。

**表 198-3**

**癌基因异常**

| 癌基因 | 异常 SCLC | 异常 NSCLC |
|---|---|---|
| Ki-*ras* | 0 | 腺癌30% ~50%(激活突变) |
| H-*ras* | 0 | 突变罕见;可见超度表达 |
| N-*ras* | 0 | 突变罕见;可见超度表达 |
| *myc*(c,L,N) | 大多数 | 基因扩增和超度表达 |
| *her2/neu* | — | 30%(超度表达) |
| *c-kit* | 超度表达 | — |
| *bcl*-2 | ? | 超度表达 |
| 周期蛋白 DI (*prad*) | — | 超度表达 |

SCLC = 小细胞肺癌;NSCLC = 非小细胞肺癌。

## 肿瘤生物学

### 遗传改变

支气管肺癌(第185章)的肿瘤核型高度异常,但有些染色体改变是SCLC和NSCLC都有的,如染色体3p、5q、9p、11p、13q和17p等缺失(表198-2)。这些改变一般是引起杂合子缺失,而不是某区的纯合子缺失。缺失区可能就是肿瘤抑制基因的位点。实际上,有几种肿瘤抑制基因所在区域,就是肺癌时的典型缺失区,这些基因是Rh(13q14),p53(17p13),CDKN2A(9p21),CDKN2B(9p21)等,染色体3p缺失很大,可能包含几个肿瘤抑制基因,有两个(*FHIT* 和 *RASSFIA*)已经鉴定到。染色体3p25的*VHL*基因,肺癌时也被灭活。SCLC和NSCLC时都有Rb和p53突变,但二者的发生率都以SCLC时明显为高。

转化癌基因可被很多机制所激活,包括点突变(point mutation)、基因扩增(gene amplification)和超量表达(overexpression)等(表198-3)。还对Ki-*ras*、*her 2/neu* 和 *myc* 族癌基因对预后的不利影响作过描述和报道。细胞周期蛋白DI(cyclin DI)超量表达在NSCLC中常见,加上周期蛋白依赖性激酶抑制剂CDK2NA和CDK2NB,通过非突变机制使Rb灭活,而使细胞周期失去控制。但*Bcl*-2癌基因超量表达,据

报道对预后有良好影响。由于肿瘤抑制基因和前致癌基因改变对肺癌可能有预后意义,因此今后治疗方案可能会根据这些改变作出安排。

### 自泌性生长因子

支气管肺癌产生多种自泌性生长因子(autocrine growth factors)。以铃蟾肽(蛙皮素)样肽(bombesin-like peptides)为代表的多种神经肽生长因子,通过G蛋白耦联受体(特征为有7个跨膜功能域)作用,以SCLC时最为突出,但对NSCLC也能促使细胞增生。支气管癌表达的其他自泌性生长因子还有胰岛素样生长因子1,转化生长因子α,*c-kit*配体(干细胞生长因子)等。临床试验亦在进行中,所用方法是阻断自泌性生长因子作用,或使受体后信号转导途径转为促使细胞凋亡(apoptosis)而不是增生。

## 病理

### 非小细胞肺癌

**腺癌**(adenocarcinoma)的发生正在增加,现已成为最常见的一种组织亚型。腺癌可来自肺外周部位,亦可出自中心气道。起源于肺的腺癌大多表达甲状腺转录因子1(thyroid transcription factor 1),可用于原发部位不明的腺癌的检查。腺癌的特征是能形成腺体。特殊染色可见瘤细胞含有黏蛋白。

**支气管肺泡癌**(bronchoalveolar carcinoma)是腺癌的一种,起于肺外周部位,常以鳞片样沿原有肺泡隔发展。支气管肺泡癌的特征是影像检查时有支气管气像征(air bronchograms)。局限性支气管肺泡癌手术治疗,预后较好,而以弥漫性两侧浸润出现的多灶性损害则预后不良。

**鳞状细胞癌**(squamous cell carcinima)常起于中心气道。组织学上鳞癌的特征是角化和有角蛋白"珠"(keratin "pearl")形成(即角蛋白中心围以扁平细胞)。鳞癌还以桥粒(desmosome)突出为特征,组织切片上有如细胞间桥(intercellular bridge)。

**大细胞癌**(large cell carcinoma)即大细胞未分化癌,是一组在光学显微镜下未见分化的癌。在免疫组织学及电子显微镜检查下,大细胞癌可见神经内分泌或腺体分化标志。大细胞癌有两个罕见亚型,即巨细胞癌(giant cell carcinoma)和清细胞癌(clear cell carcinoma),前者伴有末梢白细胞增多,后者则与肾细胞癌相似。

**支气管类癌**(bronchial carcinoids)是分化良好的神经内分泌肿瘤,见于青年人,常引起局限性支气管梗阻(第245章)。类癌一般虽不广泛转移,但生化表现则甚活跃。肺类癌病人中,类癌综合征罕见。

### 小细胞肺癌

小细胞肺癌(SCLC)的特征是细胞小,染作黑色而胞质极少。核染色质分布良好,核仁不明显。活检常显示"压碎假象",瘤细胞压缩、变形。少数SCLC兼具SCLC和NSCLC特征,故近来世界卫生组织/国际肺癌分类研究协会命名为**联合型小细胞癌**(combined small cell carcinoma)。化疗后SCLC复发时,NSCLC成分常见增加。SCLC诊断一般不难,但在某些情况下,淋巴结细针抽吸检查免疫组化标志物如N-CAM或嗜铬粒蛋白A(chromogranin A),可能有助于SCLC与淋巴瘤的鉴别。

### 原发性肺淋巴瘤

原发性肺淋巴瘤(primary pulmonary lymphoma)源出B细胞的最为常见,由支气管相关淋巴组织发生。其他类别的淋巴瘤也能在肺发生(第195章)。原发性肺淋巴瘤的准确诊断和分类,常需手术活检。

## 临床表现

肺癌的大部分历程,临床皆寂静无闻。迨症状出现,一般已届晚期,故预后比以无症状性放射线征异常出现的癌症更差。症状可分为4类:(1)肿瘤局部生长引起的症状;(2)肿瘤侵袭邻近组织引起的症状;(3)转移瘤症状;(4)癌旁综合征。

### 局部症状

支气管肺癌最常见的症状是新发咳嗽或原有慢

性咳嗽的性质改变。吸烟者如有此情况,即应引起关注,他们可能经过为时数月的这样症状,才作出肺癌的新诊断。黏膜损害溃烂,即可咯血,血量肉眼可见,或为量甚微。但临床咯血最常见的病因仍是支气管炎,但高危病人如有此症状,应做检查。大气道受阻可致喘息,单侧喘息提示局部梗阻。气道阻塞可致肺不张(atelectasis)及梗阻后肺炎(postobstructive pneumonia)。支气管肺癌常有空洞及肺脓肿形成,原因为气道阻塞所致梗阻后肺炎,或为瘤块坏死所致。提示肺脓肿与恶性损害相关的临床症候如症状发生缓渐,无高热,无白细胞增多等。

### 局部侵袭

肺癌局部侵袭可致胸痛、胸膜渗漏所致呼吸困难,以及神经、心脏和大血管的有关症状。约10—20%病人诊断时已有恶性胸膜渗漏,也是提示肺癌已无法切除的最常见指征。侵入心包可致心包压塞(cardiac tamponade)及心律失常。

局部侵袭已有多种综合征记载。**上腔静脉综合征**(superior vena cava syndrome)(第95章)的特征是面部潮红、肿胀,系上腔静脉因肿瘤或血栓形成而被阻断所致。此征现虽不再视为内科急症,但仍应立即处置为是。**Horner综合征**系颈交感神经破坏所致,典型表现为一侧面部无汗、睑下垂、瞳孔缩小;喉返神经受累可致声音嘶哑,一般是由于肿瘤直接侵入纵隔或附近淋巴结。声音嘶哑的重要性在于:声带麻痹表明肿瘤已不能切除。**Pancoast综合征**是肿瘤累及肺尖和肺上沟时发生的,系臂丛和颈交感神经受累所致。临床症象以肩臂痛为主,可能包括Horner综合征。胸部平片未必即能看到肿瘤,可能尚需CT扫描或MRI以利诊断。

### 转移性病变

支气管癌的常见转移部位有脑、骨、肾上腺、肝等处。烟民如有这些部位的占位性损害,应立即想到支气管肺癌的可能。此外,颈和锁上淋巴结肿大亦常为癌转移所致。转移至皮肤虽很少见,但却值得重视,因为此处损害易由活检作出诊断。

### 癌旁综合征

约10%支气管癌病人有癌旁综合征(paraneoplastic syndrome),有时是以此而来就医的。癌旁症候可分为系统性、内分泌、神经、皮肤、血液和肾等类。系统症候常无特异性,主要如体重减轻、食欲不振、发热等。内分泌及神经症候则较特异(第187章)。

指(趾)杵变(digital clubbing)可见于很多肺部病变,但以支气管肺癌时最为常见。甲下软组织增厚引起的杵状变,最常见于指,可使指甲与甲床间正常角度消失。指甲还甚易压迫甲床而有海绵样感觉。肥大性肺源性骨关节病(hypertrophic pulmonary osteoarthropathy)(第187章)常伴有杵状指,长骨压痛常极剧烈。支气管癌还能引起超凝状态(hypercoagulable states)。骨髓受累可致贫血或白细胞增多并有原始红白细胞反应(leukoerythroblastic reaction)。

### 无症状性胸片异常

高危者(吸烟并有COPD)可因种种原因而屡经胸部放射线检查。因此很多肺癌特别是孤立性结节,是在无症状时由胸片改变而最初发现的(第81章)。虽无症状亦不应延误检查,因为这些病人是最可能通过适当治疗而获得治愈的。

## 诊断和分期

### 一般原则和鉴别诊断

很多病变都能产生类似肺肿瘤的放射线征。急性和很久以前的感染都能引起与肺肿瘤无异的浸润或小结。先天性损害如支气管囊肿、肺隔离症(pulmonary sequestrations)和血管畸形等,常因出于对肺癌的关注而被切除。一般说来,如果放射线改变证明能消散或在数年中保持稳定,就不会是肺癌。

在很多情况下,是否要对一位病人就肺癌进行深入检查,可说是一目了然的(彩页12图198-1)。但在另外一些情况下,如风险相对为小的人出现无症状

性放射线改变是否要深入检查,就不是很明确的。有些因素是必须考虑的,包括病人年龄、抽烟史、接触其他环境致癌物、肺癌家族史、接触可能引起肺结节性损害的真菌及其他感染、一般健康状况和手术风险、人格特征和对诊断不确定性的耐受程度等。一旦作出深入检查的决定,就应取得可靠诊断。通常是要由组织活检作出诊断的。正电子发射计算层面摄影(PET)扫描和结节造影增强 CT 常能对良性和恶性结节作出可靠鉴别,但只有少数医疗中心有此条件。重要的是主持检查的医师,必须与提供活检及细胞学检查结果的病理科医师取得密切联系。如对细胞类型存疑,应再取组织送病理学检查。

### 影像检查

胸片是诊断肺癌的最重要放射线检查。如胸片发现异常,再与过去胸片对照,意义殊大。损害在一段时期中的稳定性,对良性和恶性病变的诊断都极有启迪。倍增时间 <6 周或 >18 月,都高度提示良性诊断(倍增须以容积计,即与损害半径的立方相对应)。另一提示良性的可靠征象是损害内钙化厚重,特别是向心性、实体性或爆米花样。但是必须记取:靠近钙化性肉芽肿处亦可有癌生长,因此如果含钙丰厚的损害仍在增长,亦应考虑是否为癌。现在对有可疑结节的病人,常做胸部 CT 扫描。很多病例可能发现致密或弥漫性钙化(提示该损害为肉芽肿的可能性很大)及脂肪(提示错构瘤〈hamartoma〉)。CT 扫描检查淋巴结肿大亦甚可靠,但要确定是否为转移瘤所致,活检仍不可少。CT 扫描还常扩大到肺和肾上腺,这些也是癌转移的常见部位。MRI 特别适用于某些病人的脊椎、脊髓和纵隔受累情况的检查。PET 扫描和结节造影增强 CT 鉴别良性和恶性结节都极可靠,但也都能发生假阳性改变,特别是有活动性炎症存在时;另外假阴性结果也是可能的。虽然有些罕见良性损害如错构瘤病人和淀粉样物结节,也能有所增长,但进行性增大的肺结节,仍应认为恶性的可能性最大。PET 扫描的优点是有可能发现转移性病变,如纵隔淋巴结或在胸外某处。●

### 病理诊断

痰细胞学检查是确定组织学诊断的介入性最小的方法(彩页 13 图 198-3)。中心性损害痰细胞学检查的敏感性约 60% ~70%,但对边缘性小损害,敏感性就差得多。有些病例很难由痰细胞学检查作出细胞类型的诊断,因此很多医师认为最好是争取对肿瘤进行活检。其他相对非介入性诊断方法还有胸水细胞学检查、颈及锁上肿大淋巴结活检或抽吸细胞学检查、皮肤损害活检等。较有介入性的组织学诊断方法有支气管镜检查,视频辅助胸腔镜检查(video-assisted thoracoscopy),颈纵隔镜检查(cervical mediastinoscopy),开胸术(thoracotomy)等(第 97 章)。清醒病人可在局麻下以可屈性纤维光束支气管镜检查一切中心、肺叶、肺段和亚段气道(彩页 12 图 198-1),此法诊断,极为准确,而发病率及死亡率皆低,能直接窥悉的损害,敏感性 95%。但对外周损害,敏感性不如能被直接窥及的气道损害,视损害大小及位置而定。支气管镜检查还能为肿瘤分期提供重要信息,因其能看到支气管内膜肿瘤的可切边缘,还能发现隐匿的第二原发损害,肺癌病人中,约 1% ~3% 有之。一切拟做癌切除术的病人,都应做支气管镜检查,手术时或手术前做皆可。荧屏或 CT 引导下对肺可疑肿块针刺活检亦有高度准确性,敏感度 90% ~95%。有视频装置的胸腔镜检查用于肺内结节性损害的诊断亦渐增多,能提供优质组织标本。此法检查,紧贴脏层胸膜的损害最易接触。颈纵隔镜检查作淋巴结取样亦极准确,可用于经过选择的淋巴腺肿大病人。最后,如预计损害为恶性的概率甚高(如连续拍摄的胸片显示外周性损害正在增长),则开胸对该损害进行活检亦常属允当。根据有限活检或细胞学检查,诊断原发性肺淋巴瘤可能特别困难,常需手术活检。

## 肺癌分期

评估预后和确定适当治疗方案,皆须对肺癌进行准确分期。NSCLC 与 SCLC 的分期系统不同:NSCLC 是用 TNM(肿瘤 - 淋巴结 - 转移)分期系统,而 SCLC 病人则分为局限和广泛性病变(表 198-4 至表 198-6)。

一切肺癌病人,皆应有完整病史和体检,尤须关注提示转移的症状,如体重减轻和骨痛,体征如淋巴结肿大及神经系统异常。实验室检查应包括全血细胞计数、肝功能试验、血清钙测定等。常规放射线检查包括后前位和侧位胸片。胸部 CT 延及肝与肾上腺,对多数病例皆甚有益。胸部平片如已发现对侧肺

门或纵隔淋巴结明显受累,则胸部CT即未必需要。但无症状SCLC病人亦常须作脑和腹部CT,因为转移发生率甚高。

CT扫描能根据淋巴结大小提示淋巴结转移,如胸内淋巴结>1 cm,匿有转移性病变的可能性甚大。但很多良性病变如肺炎、已愈结核和真菌感染、硅沉着病、结节病(sarcoidosis)等时,亦可有明显淋巴结病,故淋巴结肿大提示转移的特异性只有60%。PET扫描能发现代谢活力增高的淋巴结转移。PET检查淋巴结转移的敏感度是80%~90%,特异性则为75%~90%。由于手术治疗对NSCLC的治愈率最高,因此医生千方不要根据一份假阳性扫描而轻易否定手术。如果病人由CT或PET扫描发现胸内有可疑淋巴结,都应进行活检,不要就看作转移而使治疗受到影响。颈纵隔镜检查是最常用的选项,另如针刺活检(经支气管或经胸)、视频胸腔镜检查及开胸时纵隔探查等,亦可用于某些病人。

胸外已有转移的病人,预后不良,这类病人从未安排手术。如无任何提示转移的症状、体征或实验室改变,而对脑、肝、骨等常规进行扫描,以求发现隐匿转移,是不值得的。骨扫描还可因陈旧骨折而出现假阳性结果。但无症状病人常做上腹CT,以发现隐匿转移,特别是肾上腺的静寂转移。惟肾上腺腺瘤在一般群体中发生率亦高,假阳性结果不少,故如临床无转移征象,在改变治疗方案前,一般应先由组织学检查确定转移性病变的存在。近来对术前PET扫描与常规检查所作随机对比试验证明,作过PET扫描的,可使徒劳无益的开胸术明显减少。[●]像发现纵隔淋巴结转移时一样,在否定可能使病人获得根治的手术前,由PET发现的远处转移也要先行落实无误。

## 切除的生理评估

考虑手术切除支气管癌前,必须确定病人尚有充分肺功能储备,可以接受这样的治疗。为此常规检测只需简易肺容量测定和动脉血气分析即可达成。1秒钟用力呼气量($FEV_1$)在预期值60%或2.0 L以上,可以耐受肺切除术。如两肺功能检查似不相称,灌注扫描与局部肺功能甚为平行,可能有助于术后肺

**表 198-4**

**小细胞肺癌(SCLC)分期**

| | |
|---|---|
| 局限性 | 肿瘤局限于胸加锁上淋巴结,但不包括颈、腋淋巴结 |
| 广泛性 | 肿瘤已越出以上范围 |

**表 198-5**

**非小细胞肺癌(NSCLC)分期定义**

| 分期 | 定义 |
|---|---|
| **肿瘤** | |
| T0 | 无肿瘤 |
| TX | 原发肿瘤未检出,或细胞学检查阳性但未发现明显肿瘤 |
| Tis | 原位癌 |
| T1 | 肿瘤直径<3 cm,脏层胸膜及主支气管皆未受累 |
| T2 | 肿瘤直径>3 cm,脏层胸膜或主支气管受累距隆凸>2 cm;肺不张延及肺门,但未及全肺 |
| T3 | 直接累及胸壁、膈、纵隔胸膜、心包壁层或距隆凸<2 cm,但尚未累及隆凸;肺不张波及全肺 |
| T4 | 侵袭心脏、大血管、食管、气管、隆凸、脊椎、胸膜或心包癌性渗漏、或在同侧原发瘤肺叶内有卫星瘤结 |
| **淋巴结** | |
| N0 | 无受累 |
| NX | 局部淋巴结未检出 |
| N1 | 累及同侧支气管周或肺门淋巴结,肺内淋巴结直接波及 |
| N2 | 同侧纵隔及隆凸下淋巴结转移;任何锁上或斜角肌淋巴结转移 |
| **转移** | |
| M0 | 未发现 |
| M1 | 任何远处转移 |

由 Mountain CF: Revision in the International System for Staging Lang cancer. Chest 1997;111:1710.

**表 198-6**

**非小细胞癌(NSCLC)分期和存活率**

| 分期 | 含义 | 5年存活率(%) | |
|---|---|---|---|
| | | 临床分期 | 病理分期 |
| 0 | 原位癌 | | |
| ⅠA | T1N0M0 | 60 | 67 |
| ⅠB | T2N0M0 | 38 | 57 |
| ⅡA | T1N1M0 | 34 | 55 |
| ⅡB | T2N1M0 | 22~24 | 38 |
| | T3N0M0 | | |
| ⅢA | T3N1MO | 9~13 | 25 |
| | T1N2M0 | | |
| | T2N2M0 | | |
| | T3N2M0 | | |
| ⅢB | T4,任何N,M0 | 3~7 | |
| | T1~3,N3,MO | | |
| Ⅳ | 任何T,任何N,M1 | 1 | |

T=肿瘤;N=淋巴结;M=转移。

功能评估。动脉血气分析时的 $CO_2$ 潴留，除非纯因呼吸冲动低下所致，是提示术后结局不良的预测因素，但血液缺氧不是提示结局不良的重要预测因素。运动试验和肺动脉压测定作用如何，尚待澄清。

自尽量保存肺的手术方法包括肺段切除术、袖式和楔状切除术推出以来，很多过去不会考虑安排手术的病人，现在亦可进行肺切除术。边缘性病人是否适合手术，内科和胸外科医师应紧密合作，作出正确选择。

## 治疗

### 非小细胞肺癌的治疗

#### 手术疗法

分期适当的非小细胞肺癌（NSCLC）病人，手术是求得治愈的最佳途径。Ⅰ至ⅢA 期 NSCLC，皆应常规考虑手术，5 年存活率则颇不一，Ⅰ期病人 60%～80%，经过选择的ⅢA 期病人亦仅 15%～25%。自上世纪 60 年代以来，手术死亡率已自 10%～20% 降至约 3%。手术时发现损害但已无法手术的“徒劳开胸”（fruitless thoracotomy），已从 25% 降至约 5%。由于尽量保存肺，包括袖式肺叶切除术、肺段切除术、楔状切除、胸腔镜下楔状切除等，使得一些肺功能储备不如过去要求的病人，也能获得手术治疗的机会。虽然一项比较常规切除与楔状切除效果的前瞻性研究已证明后者的局部复发率较高，但对肺储备功能减低的病人，楔状切除仍不失为一可接受手术方式。

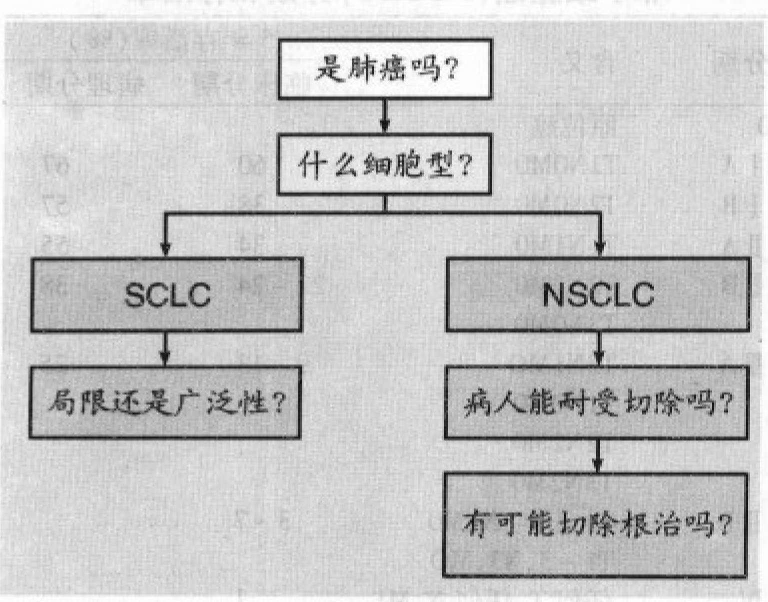



**图 198-2** 肺癌病人决定治疗的问题。SCLC = 小细胞肺癌；NSCLC = 非小细胞肺癌。

在对某一病人作出手术治疗的决策前，应先关注以下 3 个问题（图 198-2）：（1）细胞类型是否为 NSCLC？除边缘性孤立性肺结节且无肺门及纵隔淋巴结病者外，手术前几乎都应取得确切的组织学诊断。由于 SCLC 病人很少以Ⅰ期病变出现，而Ⅰ期病人又可能受惠于手术治疗，故这类病人手术前不一定都要取得组织学诊断；（2）病人的生理状况能否承受切除手术？一般内科条件如近期未有心肌梗死等，仍应具备。还应通过生理检查，确定拟定的切除治疗能否给病人留下适当肺功能储备；（3）损害能否完全切除？这个问题需要适当分期并能发现远处转移及局部淋巴结受累情况，才能作出回答。由于手术治疗是最有希望为 NSCLC 病人争取长期存活的途径，故生理检测和分期应努力做到准确和客观。

#### 放射疗法

NSCLC 放射治疗常能有效控制局部病变，但也会造成明显生理障碍，因此可能考虑根治性放疗的病人，大多也是根治性手术治疗的适合对象。早期肺癌的放疗试验虽鲜有报道，估计约 10%～20% 局限性损害是能由放疗治愈的。放疗常用于姑息性对症处理，气管内症状包括出血和梗阻，放射治疗常有效验。远处转移亦常以放射治疗为主。放疗是 NSCLC 联合治疗的重要内容。

#### 化学治疗

可用药物甚多：顺铂（cisplatin）、卡铂（carboplatin）、紫杉醇（paclitaxel）、丝裂霉素（mitomycin）、长春碱（vinca alkaloids）、吉西他宾（gemcitabine）、长春瑞宾（vinorelbine）、异磷酰胺（ifosfamide）、依托泊苷（etoposide）等。更新疗法如卡铂加紫杉醇治疗效果，比已有对照试验资料的大多数疗法为优。Ⅳ期 NSCLC 的化疗与最佳支持疗法的比较，结果不一，但近来几项研究和荟萃分析则提示化疗稍优（存活时间延长

数周至数月),化疗费用亦低于最佳支持疗法,因为需要的姑息疗法较少。还有几项化疗加放射治疗ⅢB期病人的试验报告,指出加用化疗比单独放疗的存活时期长,进一步研究尚在进行中。

选择NSCLC病人进行化疗时,有几点是必须铭记的。不能完全离床活动的病人,化疗副作用多而存活期减低,故获益可能很少。治疗效验须有确切记录。要让病人充分了解化疗对NSCLC的作用是有限的;如经2~3轮化疗尚无临床效验,很多医生就会停止治疗。NSCLC病人大多不能由手术得到根治,最终死于Ⅳ期病变。化疗对这类病变的效果如此令人失望,也强调了尚须努力开发新药物、新疗法。

### 多法治疗

尚能切除的Ⅱ或Ⅲ期NSCLC,手术治疗亦常因局部、纵隔或远处转移而复发,增加辅助性放疗虽使纵隔复发风险减低,但并未使总存活率提高。有几项研究证明Ⅱ或Ⅲ期NSCLC病人切除后继以化疗或放疗加化疗,可使无病存活时间延长,但总存活率亦未增加。有两份数量较少的Ⅲ期病例,诱导化疗后继以手术,存活率较高,现正进一步评估中。病人在手术前比手术后更能耐受全程化疗,而且手术前辅助治疗还可能对切除边缘起到有利影响。

### 小细胞肺癌的治疗

在小细胞肺癌(SCLC)的有效化疗推出前,广泛性病变的中位数存活期约6~12周,局限型SCLC约6月,总体5年存活率<1%。在当前最优治疗下,局限型SCLC的中位数存活率亦已增至5%~10%。

无论局限型还是广泛型SCLC,化疗都是主要治疗基石。有效药物不少。很多专家都认为依托泊苷或伊立替康(irinotecan)加卡铂或顺铂的联合疗法,收效最佳,且无毒性反应。近来的一项前瞻性随机试验提示伊立替康+顺铂比依托泊苷+顺铂的疗效稍好。

延长化疗时间或提高化疗强度,能否使SCLC收益更多,已有很多试验进行评估。迄今尚无资料证明4~6轮以上化疗收效更佳。超逾规范水平增加化疗剂量和强度,会使毒性反应增加,故现在还不主张这样做。

局限型SCLC病人,最常见的复发部位仍是原发损害。因此目前对此型病例更多采用胸部放疗与化疗同时或交替进行的方法。没有证据表明预防性颅部照射能提高存活率,倒是会使中枢神经系统的发病率增加。广泛型SCLC开始一般不用放射治疗,因为80%以上病例皆可由化疗获得初期姑息。加用放疗似亦未使存活率增高,而毒性反应则确可增加。但初期化疗无效的病人,可以放疗进行姑息治疗。

极少数(<1%)SCLC病人是以Ⅰ期损害就医的。这类病人如手术后继以化疗(佐以放疗与否酌定),5年存活率50%~70%。除极少数Ⅰ期病例外,SCLC病人皆不考虑手术。

## 预后

肺癌病人的总体预后仍甚阴暗,5年存活率约14%。考虑到支气管癌的高发性,14%存活率说明在治疗上还有很大努力空间,亟待改善。有些类别的病人,包括手术治疗的Ⅰ或Ⅱ期SCLC患者,5年存活率可达50%~85%,亦足说明早期诊断和正确治疗的重要性。此外,NSCLC和SCLC的长期幸存者,还有可能发生第二原发肺癌,每年发生率3%~5%。

## 预防和早期干预

最重要的预防措施是阻止青年人吸烟(第14章)。这个公卫问题主要是社会、经济和政治问题。提高烟税,增加吸烟费用是制止年轻人早年养成抽烟劣习的有效策略。负面广告(说明烟草危害),减少与烟草的接触机会,杜绝烟草的诱惑,也都能收到一定效果。

停止吸烟也是一项重要对策,可使肺癌的发生风险在10~15年中逐渐下降。进入戒烟计划的烟民,约5%~20%能长期坚持。医生可以从中起到重要作用。

上世纪70年代,曾就利用痰细胞学检查和胸片

的筛检方法，及早发现肺癌，进行过大规模试验，结果并未使肺癌特定死亡率减低。检查早期外周肺癌，小剂量螺旋CT比胸片敏感，现在正由大规模随机试验评估中。

肺癌也可做化学预防。喉癌病人应用13-顺式维甲酸(13-*cis*-retinoic acid)，可使呼吸消化系统中第二原发瘤的发生减少。但大量应用此药，毒性亦甚明显。维生素A及其衍生物对呼吸上皮分化有强烈影响，故用于化学预防研究是合理的，但有几项试验报道指出：膳食中单独补充β-胡萝卜素或与维生素A或E合用，在易感群体中实际上是使肺癌发生率增加的。这些意外结果强调说明尚须深入进行对照研究。其他微量营养素如硒、维生素C和E及小剂量13-顺式维甲酸等，可能也有保护作用。由于涉危吸烟和戒烟者仍大有人在，因此化学预防也有很大潜力。

## A级论证文献

❶van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: The PLUS-multicentre randomized trial. Lancet, 2002, 359:1388-1393.
疑为小细胞肺癌病人术前正电子发射体层扫描(PET)检查作用的多中心协作随机试验。

❷Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2002, 346:85-91.
伊立替康+顺铂与依托泊苷+顺铂治疗广泛性小细胞肺癌的比较，证明前者疗效更好。

## 推荐阅读

Eton DT, Fairclough DL, Celia D, et al. Early change in patient-reported health during lung cancer chemotherapy predicts clinical outcomes beyond those predicted by baseline report: Results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 5592. J Clin Oncol, 2003, 21:1536-1543.
本文证明肺癌病人化疗期间的健康状况对化疗结果有预测作用。

Hirsch FR, Franklin WA, Gasdar AF, et al. Early detection of lung cancer: Clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. Clin Cancer Res 2001;7:5-22.
从临床角度讨论肺癌的早期诊断，复习肺癌和癌前损害分子遗传学改变及支气管镜和放射线检查在肺癌早期诊断方面的进展。

Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. N Engl J Med, 2000, 3443:1627-1633.
分析肺癌筛查资料时可能发生的偏误，对过去肺癌筛查试验亦有评述。

Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med, 2002, 346:92-98.
分析治疗晚期非小细胞肺癌的4种化疗方案，认为疗效相似。

(王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，范鋕，张江华 校)

# 第199章

# 胃肿瘤

Anil K. Rustgi

胃肿瘤以恶性为主,约90% ~95%病例皆为腺癌(adenocarcinomas)。较少见的恶性损害有淋巴瘤(特别是非Hodgkin型淋巴瘤)和肉瘤(如平滑肌肉瘤)。良性胃肿瘤包括平滑肌瘤、类癌和脂肪瘤。

## 胃腺癌

### 流行病学

全世界胃癌发生率地域差异很大,强烈说明环境因素在胃癌发生机制中的重要影响。这个观点还从以下观察中得到进一步支持,即从胃癌高危区移居低危区的人,如由日本移居夏威夷和巴西的人,也能获得移居区的低危效应,也许是由于他们虽然继承原有的生活方式,但却是接触不同的环境因素。

直到上世纪80年代中期,胃腺癌仍是世界上最常见的恶性肿瘤,在某些地区,如南美热带地区、加勒比某些地区和东欧,胃腺癌在男子中仍极常见。不考虑性别,在日本和中国它也是最常见的恶性肿瘤。上世纪30~40年代,胃癌在美国的发生率亦居首位,但近年来迅速下降,每10万人口中发生率已在10例以下。位于胃远端部位的腺癌虽在减少,但胃近端和胃食管腺癌的发生率在美国则仍在不断增加,也许反映发病因素的不同。

### 病因

发生胃腺癌的危险因素,可以分为环境因素、遗传因素和前驱情况等方面(表199-1)。如胃癌病人中,有幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染的,就比情况相当的对照组明显为多。高危群体的流行病学调查也提示:基因毒性物(genotoxic agents)如N-亚硝基化合物在胃肿瘤发生过程中,可能起到一定作用。硝酸盐是膳食中的常见成分,此物在人胃中亚硝基化(nitrosation),即可生成亚硝基化合物。在一些胃癌死亡率高的地区,还已观察到土壤和饮用水中硝酸盐浓度高的情况。萎缩性胃炎(atrophic gastritis)(第137章)无论是否伴有肠样化生(intestinal metaplasia),都与胃癌有关,这在胃癌多发地区表现尤为明显。萎缩性胃炎与胃癌有一些共同的环境危险因素。萎缩性胃炎和肠化生可能是走向胃癌的中间步骤。萎缩性胃炎时的盐酸缺失,与幽门螺杆菌、恶性贫血及其他病因有关,有利于促使硝酸盐转化为亚硝酸盐的细菌的生长。亚硝胺N-甲基-N′-硝基-N-亚硝胍(MNNG)能提高大鼠腺胃(glandular stomach)的腺癌诱导率。但是同时也应看到:大多数萎缩性胃炎病人

**表199-1**

**胃癌的诱发或相关情况**

**环境性**

幽门螺杆菌感染

膳食:食盐(盐腌制品)、硝酸盐或亚硝酸盐、糖类等摄入过多;新鲜水果、蔬菜、维生素A和C等摄入不足;冷冻食品

社会经济状况低下

抽烟

**遗传性**

家族性胃癌(罕见)

与遗传性非息肉病性结肠直肠癌相关的胃癌

A型血

**诱因**

慢性胃炎,特别是萎缩性胃炎,有时伴有肠样化生

恶性贫血

肠化生

胃腺瘤性息肉(>2 cm)

胃切除术后残端

胃上皮发育异常

Ménétrier病(肥大性胃病)

慢性消化性溃疡

并未发生胃癌,提示无论萎缩性胃炎还是胃酸缺失,都不能单独致癌。

良性胃溃疡似不会诱发胃癌。但因良性病变作胃次全切除术的病人,术后 15 ~ 20 年残胃发生胃癌的相对风险为 1.5 ~ 3.0。

## 发生率和患病率

上世纪 30 年代,胃癌虽是美国最常见的癌症,但其年度发生率一直都在下降,现在每年新发已不到 20 000 例。从 1973—1985 年,美国男女以年龄校正的死亡率已减低 25%。而胃癌主要发生在 50 ~ 70 岁中,30 岁前是不常见的。男子发生率高于女子(2:1)。5 年生存率 <20%。

## 病理,发生机制和遗传学

胃腺癌可以分为两型:肠型和弥漫型。肠型主要见于胃远端,伴有溃疡形成,常先有癌前损害(premalignant),此型胃癌在美国的发生率正在下降。弥漫型则为胃的广泛性增厚,特别是贲门部,常见于年龄较轻的病人。可以"皮革状胃"(linitis plastica)出现,胃不能膨胀,胃褶消失,胃壁因肿瘤浸润而使胃腔变小。其他能引起皮革状胃的病变还有淋巴瘤(第 195 章),结核(第 341 章),梅毒(第 349 章),淀粉样变性(第 240 章)等。弥漫型病变的预后一般更差。

胃癌的主要组织病理特征是:分化程度,通过胃壁的侵袭,淋巴结受累情况,以及肿瘤本身印戒细胞(signet-ring cells)之有无。息肉样肿块也是一项病理表现,但可能很难与良性息肉鉴别。早期胃癌是一种浅表性损害,不一定波及淋巴结,在日本不算少见,预后相对为好。

幽门螺杆菌如何诱发胃癌,已提出多种可能的机制。主导设想是:癌症风险增高,是由于它所诱导的炎症反应本身,就有基因毒性作用。慢性炎症状态与很多胃肠恶性损害有关,如溃疡性结肠炎与结肠癌,Barrett 食管与腺癌,慢性肝炎、肝硬化与肝癌等,也可能是慢性幽门螺杆菌感染引起慢性萎缩性胃炎导致盐酸缺失,因而有利于细菌生长,而使膳食中硝酸盐更易转化为亚硝酸盐。这些亚硝酸盐加上遗传因素,就能促使细胞异常增生、遗传突变终至发展为癌。

遗传因素在胃癌中的作用已很清楚。如 A 型血个体胃癌发生率高,即使在非流行地区也是如此。胃癌患者的一级血亲中,胃癌发生率比常人约高 3 倍。还从家族性胃癌中发现 E-钙黏着蛋白基因(E-cadherin gene)的种系或遗传性突变。还有遗传性非息肉病性结肠直肠癌(HNPCC)Ⅱ型(第 200 章)与包括胃癌在内的结肠外癌症的相关性,也令人关注。

现在看来,有几种遗传机制在胃癌发生中起到重要作用:癌基因(oncogene)激活、肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene)灭活,DNA 微卫星(microsatellite)不稳定性。如 *APC* 基因(结肠腺瘤性息肉病〈adenomatous polyposis coli〉基因)杂合性丧失就已在胃癌中见过。*p*53 肿瘤抑制基因在 $G_1$/S 期转换时调节细胞周期,对 DNA 修复和细胞凋亡(apoptosis)(细胞编程死亡)可能也有作用。但 *p*53 基因突变不仅见于胃癌,癌前损害亦可见到,提示 *p*53 基因突变是胃癌发生早期的改变。二核苷酸重复处的微卫星 DNA 改变或不稳定性,原先是在 HNPCC 中发现的,在散发性胃癌中亦常见到。癌基因和肿瘤抑制基因突变,可因 DNA 微卫星不稳定性而发生积累。

## 临床表现

胃癌早期常无症状,或只有非特异性症状,因此早期诊断甚为不易。以后出现的症状有腹胀、咽下困难、上腹痛、早饱等。早饱(early satiety)及呕吐可能提示胃出口部分梗阻,但非梗阻病例亦可因胃运动失常而引起呕吐。约 1/4 病例发生消化性溃疡样上腹痛(第138章),但大多数胃癌病人疼痛,不会因进食

**表 199-2**

**胃癌的 TNM 分期**

| **肿瘤** | |
|---|---|
| T1: | 肿瘤局限于黏膜或黏膜下 |
| T2: | 肿瘤发展进入固有肌层 |
| T3: | 肿瘤发展越过浆膜,但尚未累及邻近组织 |
| T4: | 肿瘤发展越过浆膜,并已累及邻近组织 |
| **淋巴结** | |
| N0: | 无淋巴结转移 |
| N1: | 累及沿大弯或小弯 3 cm 内局部淋巴结 |
| N2: | 累及距原发瘤 3 cm 以外局部淋巴结 |
| N3: | 累及腹内其他淋巴结,手术时已无法切除 |
| **转移** | |
| M0: | 无远处转移 |
| M1: | 远处转移 |

或抗酸剂而缓解。疼痛向背部放散,可能提示肿瘤已侵入胰腺。胃癌病人如有咽下困难,提示肿瘤在胃的较远端部位,如胃食管连接处(第136章)或在胃底。

胃癌病征包括出血,由此可能引起贫血,而有虚弱、疲惫和周身违和等症状,甚至造成严重的心血管和脑症状。胃癌所致穿孔则不常见。胃癌转移至肝,可致右上腹痛、黄疸和发热。肺转移则可致咳嗽、呃逆和咯血。腹膜癌症所致癌性腹水,利尿剂治疗无效。胃癌也能转移至骨。

胃癌极早期,查体可无明显改变。较后期已有恶液质出现,上腹可能触及一包块。如肿瘤已转移至肝,则可有肝肿大和黄疸。侵入门静脉或脾静脉,可致脾肿大。左锁上淋巴结受累,即所谓 Virchow 淋巴结;脐周淋巴结受累则称 Mary Joseph 修女结。便潜血试验可能阳性。

癌旁综合征(paraneoplastic syndrome)可先于胃癌出现,亦可同时发生。这方面的症候如 Trousseau 综合征(第180章),即复发性游走性浅表血栓静脉炎,可能为超凝状态(hypercoagulable state)的产物;黑棘皮病(acanthosis nigricans)为隆起的色素沉着性皮肤损害,见于屈侧皮肤;神经肌病时累及感觉和运动神经通路;中枢神经系统受累则有意识状态改变和共济失调。

实验室检查可见缺铁性贫血。诱发恶性贫血时,可能发展为巨幼红细胞性贫血(megaloblastic anemia)。微血管病性溶血性贫血(microangiopathic anemia)亦有报道。肝功能试验异常,一般反映转移性病变。血清白蛋白减低为营养不良的标志。失蛋白性肠病(protein-lossing enteropathy)罕见,但可能见于 Ménétrier 病时(第137章),这是另一诱发情况。血清学检查如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen)和 CA 72,4 等结果皆可出现异常。这些试验在胃癌本身诊断中虽非必要,但对手术切除后的病情监护仍有意义。

## 诊断

上消化道内镜加活检与细胞学检查诊断的准确性,远高于上消化道造影,对两型胃癌都接近95% ~ 99%。胃癌可以黏膜小溃疡、息肉或肿块出现(彩页13图199-1)。有些病例是在上消化道造影时首先发现胃的溃疡性损害。良性胃溃疡基底平整规则,恶性损害周围是肿块,胃皱襞不规则,基底也不规整。虽然

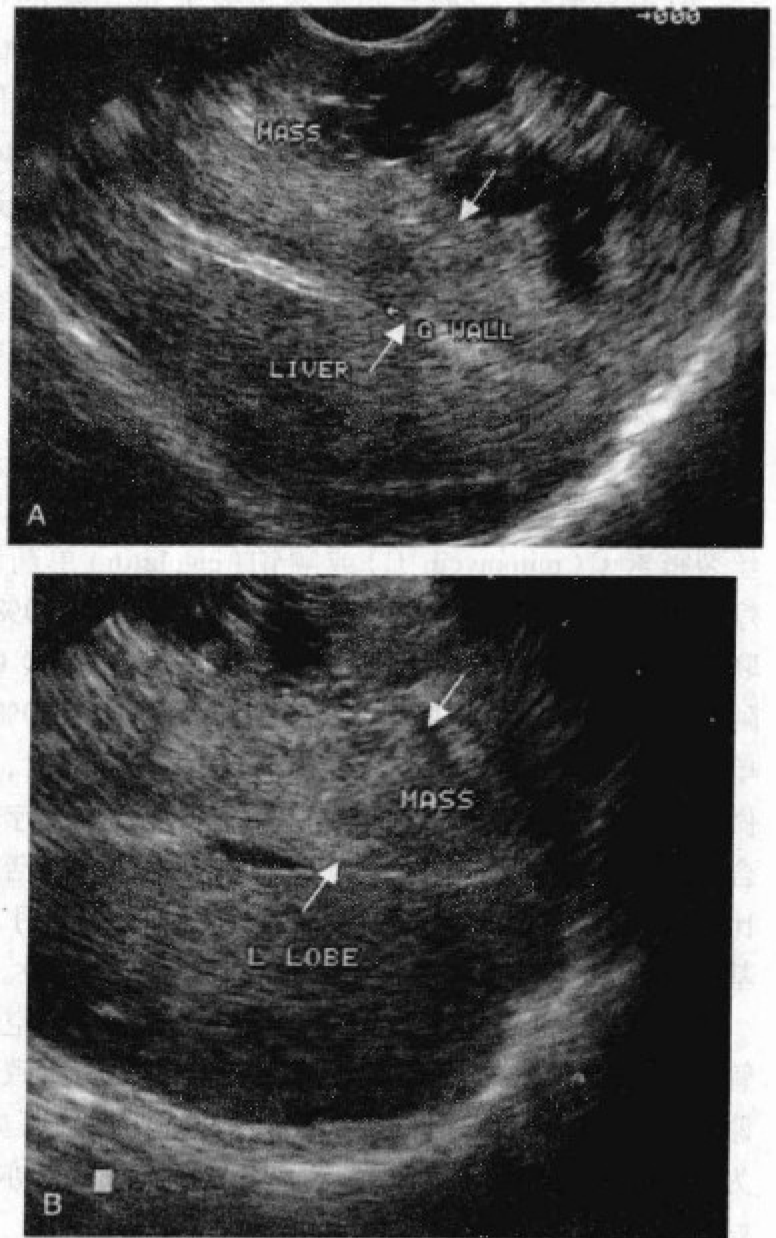



图 199-2 内镜超声检查显示的胃大肿块,压迫肝和胆囊壁,另一方位为肝左叶(B)。

类似这些放射特征有助于良性和恶性病变的区分,但只要放射线检查发现有胃溃疡,上消化道内镜及活检和细胞学检查仍不可少,即使溃疡是带有良性特征的。

内镜超声检查(endoscopic ultrasonography)的推出,已使胃癌的分期(有时是胃癌诊断)大为提高。肿瘤波及范围包括胃壁侵袭和局部淋巴结受累等,都能作出评估(图199-2),并与 CT 扫描互为补充。内镜超声引导淋巴结抽吸活检,还能确定有无恶性病征。胸部和腹部也应作 CT 扫描,以确定淋巴结病之有无和胃外脏器(特别是肺和肝)受累情况。有些医院的胃癌分期还包括骨扫描,因为胃癌亦易转移至骨。

## 治疗

如无远处转移,手术切除仍是胃癌的唯一治愈机

会。但是只有约 25% ~30% 病例有完全切除的可能。如肿瘤限于胃远端，可作胃次全切除术（subtotal gastrectomy），肝门和胰头处的淋巴结亦予切除。但如为胃近端肿瘤，则应做全胃切除术（total gastrectomy），以取得充分边缘，切除淋巴结，有时还要做胰远端切除术和脾切除术，故发病率和死亡亦更高。对大出血和梗阻病人，应做有限胃切除。如残胃又有癌复发，可能仍须再次有限切除，以事姑息治疗。两型胃癌的复发，大多仍在肿瘤原先部位。

胃癌是化疗尚具功效的少数消化道肿瘤之一，5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil）、阿霉素（doxorubicin）、丝裂霉素 C（mitomycin C）或顺铂（cisplatin）单药治疗，部分缓解率（partial response rate）20% ~30%。联合应用时，有些化疗方案如阿霉素 + 丝裂霉素 C，阿霉素 + 大剂量氨甲蝶呤，部分缓解率 35% ~50%。单用放射疗法无效，一般只在出血、梗阻及疼痛时，用做姑息性处理。化疗（氟尿嘧啶 + 亚叶酸）与放疗联合治疗，可使胃及食管交接处腺癌病人中位数存活期比单作手术治疗时延长，从 27 个月增至 36 个月。❶基因疗法和免疫疗法目前尚在动物模型试验阶段。

因此，对胃癌病人的处理是精心关注营养（空肠管饲或全胃肠道外营养）、矫治因呕吐或腹泻所致代谢紊乱以及治疗吸入性感染及自发性细菌性腹膜炎。为保持内腔通畅，内镜激光治疗及人造部件植入亦可姑息应用。

## 预后

约 1/3 病人根治性切除后可望生存至 5 年后。综合来说，胃癌的总体 5 年生存率不到 10%。预后有关因素包括解剖部位和淋巴结情况（表 199-2）。胃远端癌而无淋巴结受累者，比胃近端癌伴有或未伴有淋巴结转移的预后要好。其他预后因素还有侵袭深度和肿瘤细胞 DNA 非整倍性（aneuploidy）。皮革状胃和浸润性损害的预后，远劣于息肉样病变及外生性肿块。主要见于日本、只限于黏膜和黏膜下层的早期胃癌，作为另一亚类，手术切除可获根治，5 年生存率明显改善，可达 50% 以上。实际上，对只限于黏膜的早期胃癌，内镜黏膜切除可能是另一治疗选项。

## 胃淋巴瘤

胃淋巴瘤（gastric lymphoma）约占胃所有恶性肿瘤的 5%，发生率尚在增长中。胃淋巴瘤大多都是非 Hodgkin 型淋巴瘤（第 195 章），而胃则是非 Hodgkin 型淋巴瘤最常见的结外部位。胃淋巴瘤病人一般比胃腺癌病人年龄要轻，但仍以男性为多。临床征象一般皆与胃腺癌相似。胃淋巴瘤可能是原发的，也可能是播散性淋巴瘤所致。

胃 B 淋巴细胞瘤以大细胞、高恶性型最为常见。低度型则见于慢性胃炎时，称为黏膜相关性淋巴组织（MALT）淋巴瘤，此型损害与幽门螺杆菌感染关系最为密切。

放射线检查淋巴瘤一般以溃疡或外生性肿块出现；弥漫性浸润性淋巴瘤更多提示继发性淋巴瘤。故上消化道钡剂检查时，原发性胃淋巴瘤一般显示为多发性小结和溃疡，而继发性淋巴瘤则多为皮革状胃。像胃腺癌一样，确诊亦须上消化道内镜及活检、细胞学检查，准确率接近 90%。除常规组织病理学检查外，淋巴细胞标记物免疫过氧化物酶染色（immunoperoxidase staining）亦有助于诊断，像胃腺癌一样，胃淋巴瘤正确分期，亦需内镜超声、胸腹 CT 扫描，必要时尚需骨髓活检。

大细胞型胃淋巴瘤治疗以胃次全切除术继以联合化疗必要时佐以化疗为最佳方案（第 195 章），特别是有淋巴结受累时。按此处置，据报道 5 年生存率为 40% ~60%。对 MALT 损害，早期资料虽提示抗生素清除幽门螺杆菌，可使肿瘤消退，但尚须通过长期随访，才能肯定这样的治疗是否足够。局限性 MALT 淋巴瘤，放疗可以治愈。

## 胃的其他恶性肿瘤

平滑肌肉瘤（leiomyosarcoma）在所有胃癌中约占 1%，一般以壁内肿块出现，中心有溃疡形成。症状可能是出血和有肿物触及。平滑肌肉瘤常相对无痛性，手术切除的 5 年生存率约 50%。转移可至淋巴结和肝。其他胃肉瘤有脂肉瘤（liposarcoma）、纤维肉瘤（fibrosarcoma）和神经性肉瘤（neurogenic sarcoma）。近来发现有些胃肠基质肿瘤（GIST）与 *c-kit* 基因活化突变有关。慢性粒型白血病（CML）和急性粒型白血病（第 192 章，第 193 章）也有 *c-kit* 突变发现，有资料提示甲磺酸伊马替尼（imatinib mesylate）治疗 GIST 有效；该药亦已用于 CML。癌样肿瘤（类癌）（carcinoid tumor）（第 245 章）亦可始发于胃，如尚未蔓延至肝，可由切除治愈。

原发瘤亦可蔓延至胃。除淋巴瘤外,胃内发现的其他肿瘤还有肺和乳腺的原发癌(第198章,第204章)以及恶性黑色素瘤(第209章)。

## 平滑肌瘤和良性肿瘤

平滑肌瘤(leiomyoma)是起源于平滑肌的良性肿瘤,男女发生率相同,主要位于胃中部和远端。平滑肌瘤可向腔内生长。继发溃疡和出血。亦可向浆膜发展造成外源性压迫。上消化道造影时,平滑肌瘤一般光滑而有一壁内充盈缺损,有时中心有溃疡形成。内镜检查可能发现肿块,上覆黏膜或黏膜为溃疡所取代。但无论放射还是内镜检查,平滑肌瘤都很难与其恶性对应损害鉴别,故需组织诊断。平滑肌瘤如有症状,应予切除;如无症状,即无需治疗。

其他胃良性肿瘤还有脂瘤、神经纤维瘤(第459章)、淋巴管瘤(lymphagioma)、神经节瘤(ganglioneuroma)和错构瘤(hamartoma),后者伴有Peutz-Jeghers综合征(第200章)或幼年型息肉病(只限于胃)。

## 腺瘤

胃腺瘤及增生性息肉皆不常见,偶见于中年和老年病人。息肉有柄与否不定,家族性腺瘤病性息肉病及Gardner综合征患者中,几乎50%皆有胃息肉。这类病人有发生胃窦腺癌的报道。虽然孤立性胃腺瘤性息肉一般皆无症状,但有时亦可有消化不良、恶心或出血。上消化道造影时,胃腺瘤和增生性息肉皆光滑、规整,但确诊仍需内镜及活检。有柄息肉如>2 cm并有症状,可在内镜下勒除烧烙,但无柄的胃腺瘤性大息肉可能须做节段性切除。如息肉已发展至严重发育异常的中期或已发展为癌,治疗即与胃腺癌同。

### A级论证文献

❶Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med, 2001, 345:725-730.
手术后化疗与单独手术治疗胃及胃食管交接处腺癌的比较。

### 推荐阅读

Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med, 2002, 347-480.
马甲酸伊马替尼治疗晚期胃肠基质肿瘤的疗效和安全性研究证明:按慢性粒细胞性白血病的治疗方法治疗,约50%病例有效。

D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, et al. Laparoscopic staging of gastric cancer: An overview. J Am Coll Surg, 2003, 196:965-974.
胃癌腹腔镜分期的综述。

El-Rifai W, Powell SM. Molecular biology of gastric cancer. Semin Radiat Oncol, 2002, 12:128-140.
胃癌的分子生物学,着重复习与胃癌有关的遗传改变。

Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. N Engl J Med, 2001, 344:1904-1909.
为有遗传性弥漫性胃癌和种系E-钙黏着蛋白突变家族史病人提出的临床建议。

Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol, 2003, 56:1-9.
胃癌流行病学和危险因素的研究证明:在西方社会,近50%胃癌与幽门螺杆菌感染有关。

Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med, 2001, 345:784-789.
幽门螺杆菌感染与胃癌发生的相关性研究证明:如有严重胃萎缩、以胃体为主的胃炎和肠样化生,幽门螺杆菌感染可使胃癌风险增加。

(王贤才,郭秉甫 译;曾汉英,范懿,曹桢尧 校)

第 200 章

# 大肠和小肠肿瘤

Raymond N. DuBois

## 大肠肿瘤

生活在北美地区的人,有生之年发生结肠直肠癌(colorectal cancer)的平均风险是6%。结肠直肠癌是仅次于肺癌而居第二位的癌症相关死亡原因,5 年存活率约 55%。结肠直肠癌是西方致死性最强的消化道恶性病变。尽管有这些严酷的统计数字,结肠直肠癌还是可预防的,早期发现治愈率也很高,因此公卫方面已强调大规模筛查和监护的重要。

结肠直肠癌遗传学发病机制的重大进展,有可能带来细胞选择性化疗药物。两种最常见和临床意义最大的大肠肿瘤是起源于结肠或直肠黏膜的腺瘤性息肉和腺癌。但是大肠也是其他恶性损害可能发生的部位,包括肛门癌(鳞状或移行细胞型;第 147 章),淋巴瘤(第 195 章),平滑肌肉瘤,恶性类癌(第 245 章),Kaposi 肉瘤等。邻近部位如前列腺、卵巢、子宫和胃等处的恶性损害,也能通过直接侵袭而累及结肠直肠。

### 结肠息肉

息肉(polyp)是肉眼可见的细胞质块,基质(stroma)从黏膜面向肠腔突出(彩页 13 图 200-1)。息肉无蒂(sessile)也有以细胞柄相连而带蒂的(pedunculated)。息肉又有非瘤和瘤性之分,因引起直肠出血、部分肠梗阻或可能发展为癌而引起临床关注。

#### 非腺瘤性息肉

从大肠发现的所有黏膜息肉中,非腺瘤性息肉(nonadenomatous polyps)约占 90%,60 岁以上老人中,50% 以上皆有,亦称非瘤性息肉,可再分类为增生、炎症、淋巴样和幼年性等型。非肿瘤性息肉大多是增生性息肉,为黏膜上皮细胞成熟异常所致,一般直径不大,主要见于乙状结肠远端和直肠。重要的是,增生性息肉不是恶性损害,潜含的恶性一般也无任何增加,虽然某些亚型增生性息肉中的某些细胞有异常甲基化(methylation)作用。炎症性息肉是在溃疡性结肠炎的基础上发生的,为黏膜炎症区,周围是溃疡带,癌发生风险增加。淋巴样息肉发生在黏膜内淋巴组织增生区。幼年性息肉一般发生在 5 岁以下儿童的直肠,是类似肿瘤的局灶性畸形,实为黏膜固有层(lamina propria)的发育异常所致;这些息肉除非引起梗阻或严重出血等症状,无需治疗。

#### 腺瘤性息肉

##### 定义和流行病学

腺瘤性息肉(adenomatous polyps)(即腺瘤)是潜含恶性的瘤性息肉,结肠远端和直肠较多,解剖分布与结肠直肠腺癌相似。腺瘤性息肉大小不一,小损害常有蒂柄,较大息肉则可无蒂。有充分证据证明腺瘤性息肉是结肠直肠腺癌的前体损害,这些证据就来自遗传性息肉病综合征(hereditary polyposis syndrome)的患者,动物研究也证明致癌物(carcinogens)和基因操作(genetic manipulation)能诱导腺瘤发生。与此相关的证明还有流行病学调查证明腺瘤和腺癌的情况相似,二者发生较多的解剖部位也是相同的,而且小腺癌中常能发现腺瘤组织。

腺瘤性息肉相对常见,特别是在老人中,美国 40

岁以下群体的检出率是20%～30%,60岁以上为40%～50%。世界上结肠直肠腺癌的常见地区,腺瘤发生率也高,多数尸检研究都证明男子发生率比女子高出30%。遗传危险因素在遗传性息肉病综合征中的重要性已很明确(见"遗传性结肠直肠癌综合征"),散发性腺瘤也有家族成分,如一级血亲有阳性家族史的人,发生腺瘤性息肉的风险增高4倍。

## 病理生物学

正常大肠表面的上皮细胞层,不断自行更新,更新周期是3～8日。内褶腺窝基部的非分化干细胞进一步分化为特化肠时,即向肠腔迁徙,以后这些细胞即通过凋亡(apoptosis)、逐出(extrusion)或下方上皮层中吞噬细胞作用而被清除。发生腺瘤性息肉与遗传损害的序列特异性积累(sequence-specific accumulation)有关,使得上皮细胞的增生和死亡失去平衡。其结果是肠腔表面细胞聚集,最终发生腺瘤性组织的异常肿块。

腺瘤可分为3大组织亚型:(1)管状腺瘤;(2)绒毛状腺瘤;(3)管状绒毛腺瘤。管状腺瘤(tubular adenoma)是最常见的腺瘤类型,结肠镜检查时切除的腺瘤,70%～80%皆为此型。一般甚小而有蒂,由发育异常的管状腺构成。绒毛状腺瘤(villous adenoma)则少见得多(在所有腺瘤中不到5%),一般大而无蒂,由发育异常的上皮条索构成,指样突出于肠腔。管状绒毛腺瘤(tubulovillous adenoma)约占所有腺瘤的10%～25%,兼具管状和绒毛结构。小的管状腺瘤恶变倾向低,而大的无蒂腺瘤性息肉约40%将发展为癌。

## 临床表现和自然病程

腺瘤性息肉病人一般皆无症状,但便潜血试验可能阳性,或以明显便血(hematochezia)出现。已知有一腺瘤的病人,有生之年另一腺瘤的发生几率是30%～50%。所有腺瘤中,最后发展为癌的不到5%。现有腺瘤最终是否会发展为侵袭性损害的两项关键因素是息肉大小和发育不良程度。<1 cm的息肉,发展为癌的风险为1%～3%,1～2 cm息肉成癌风险10%,>2 cm的息肉预计40%以上将转变为侵袭性损害。所有腺瘤性息肉都有一定程度发育异常,按其发育不良程度及其发展为癌的相关风险,可分为高度和低度两类。高度发育不良(high-grade dysplasia)最终发展为癌的相关概率是27%。

## 诊断

结肠和直肠中腺瘤性息肉,可由内镜(第132章)或钡剂造影(第131章)作出诊断,但多项检查证明结肠镜检查诊断结肠直肠息肉最为准确。如(美国)全国息肉研究报告指出:钡灌肠可使52%直径≥1 cm的息肉被遗漏,因此结肠镜检查是诊断腺瘤的更好方法,准确率高,还能立即进行活检,多数息肉都能在检查时切除。现有证据支持以结肠镜检查对50岁以上居民作为群体性筛查工具(第11章)。常用于结肠直肠腺癌一般风险的无症状者筛查的软杆乙状结肠镜,约能发现所有息肉和癌的50%～60%。由钡灌肠或软杆乙状结肠镜检查发现有息肉的病人,一般都应由结肠镜检查切除损害,追查其他息肉。但对晚期憩室病(diverticulosis)及作过盆腔手术的病人,结肠镜检查则未必稳妥。这些人可改做双对比钡造影(double-contrast barium radiography)和软杆乙状结肠镜检查。"模拟结肠镜检查"(virtual colonoscopy)是把高分辨度CT扫描所得数据,经电脑分析重建结肠影像,初步结果不错,但临床应用的确切价值仍待澄清。

## 治疗

治疗腺瘤性息肉的主要目的是在结肠镜检查时切除或以电烙法破坏该损害。要求这样做的依据是:有绝对充分的证据表明内镜下切除息肉,可使以后结肠直肠腺癌发生率和死亡率减低。无蒂息肉可能要以化整为零的方式圈套切除(piecemeal snare resection)。不能由内镜切除的晚期腺瘤,应手术切除。息肉活检,须由组织学检查确定是否有癌,如为恶性损害,应确定其组织学程度,血管和淋巴受累情况,贴近切缘情况等。局限性癌如发展尚未出黏膜肌层,分化不是很差,未累及血管和淋巴组织,切缘无癌细胞,则只要内镜观察已完全切除,即可认为已获根治。如在切除的息肉蒂柄上发现侵袭性癌,或息肉切除后柄是否还有任何残留亦难肯定,可能就应做结肠切除。

**表 200-1**

**遗传性结肠直肠癌综合征的一般特征**

| 综合征 | 息肉组织型 | 息肉分布 | 发生年龄 | 结肠癌风险 | 遗传损害 | 临床表现 | 相关损害 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 家族性腺癌性息肉病 | 腺癌 | 大肠 | 16(6~34)岁 | 100% | 5q(*APC* 基因) | 直肠出血,腹痛,肠梗阻 | 硬纤维瘤,CHRPE |
| Gardner 综合征 | 腺瘤 | 大小肠 | 16(8~34)岁 | 100% | 5q(*APC* 基因) | 直肠出血,腹痛,肠梗阻 | 硬纤维瘤,CHRPE |
| Peutz-Jegher 综合征 | 错构瘤 | 大小肠 | 生后 10 年内 | 稍高于平均 | 19p(*STK11*) | 可能直肠出血,腹痛,肠套叠 | 口腔皮肤黑素痣 |
| 幼年性息肉病 | 错构瘤(偶为腺瘤) | 大小肠 | 生后 10 年内 | 约 9% | *PTEN*,*SMAD4*,*BMPR1* | 可能直肠出血,腹痛,肠套叠 | 非家族型 20% 为先天性改变 |
| 遗传性非息肉病结肠癌 | 腺瘤 | 大肠 | 40(18~65)岁 | 30% | 错配修复基因* | 直肠出血,腹痛,肠梗阻 | 其它肿瘤(如卵巢,输尿管,胰,胃) |

* 包括 *hMSH2*,*hMSH3*,*hMSH6*,*hPMS1*,*hPMS2* 等。
CHRPE = 先天性网膜色素上皮肥大。

50~69 岁病人中,结肠切除的相关死亡率 <2%,但 70 岁以上老人为 4%。如同时伴有慢性肝、肾或心脏病,死亡率增高更甚。

### 预后和展望

作过腺瘤性息肉切除术的病人,今后发生腺瘤和结肠直肠腺癌的风险增加。一般应建议 3 年一次随访性结肠镜检查。作过多发性或无柄大腺瘤切除的病人,可能要更早进行结肠镜检查。反之,如果切除的是不到 3 个小( <1 cm)管状腺瘤,发生癌症风险即无明显增高,这些人初次随访性结肠镜检查可以推迟 5 年进行。初次随访性结肠镜检查阴性,再次随访检查一般可推迟到 5 年后。

现正积极试验能防止息肉形成和复发的方法。这样的化学预防法包括膳食中补充钙和叶酸,以及长期服用非类固醇抗炎药或环氧合酶-2 抑制剂。但这些处置目前都还只用于实验研究。

## 遗传综合征

遗传性结肠直肠癌综合征约占所有结肠直肠腺癌的 6%。对这些病例的遗传分析,使得人们对散发性结肠直肠癌发生的认识有了很大提高。遗传综合征还可进一步分为遗传性腺瘤病综合征(包括家族性息肉病综合征及其变异型 Gardner 综合征和 Turcot 综合征);遗传性非息肉病性结肠癌(HNPCC)即 Lynch 综合征;以及错构瘤性息肉病综合征(包括 Peutz-Jeghers 综合征,幼年型息肉病及 Cowden 病的相关综合征)等。所有这些综合征都有独特的遗传性损害、起病年龄和各自的临床特征(表 200-1)。

### 家族性腺瘤性息肉病

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis)的特征是大肠发生无数腺瘤性息肉,患者年龄相对为轻(彩页 13 图 200-2)。此病发生率估计每 6850~31 250 人中约有 1 例。常染色体显性遗传,外显率不完全,结肠腺瘤性息肉(APC)基因已标定在 5 号染色体长臂(5q21)。*APC* 是肿瘤抑制基因,是肠上皮细胞生长的重要调节物。家族性综合征病人遗传到一个突变型 *APC* 副本,如果其他 *APC* 等位基因发生功能丧失性突变,黏膜上皮细胞生长就不能正常受控而有息肉发生。表型可变可能与 *APC* 突变位置的不同有关。

腺瘤在年方二旬时出现,消化道症状约在年届三至四旬时发生。息肉在结肠上的分布较为均匀,但结肠远端似更突出。家族性腺瘤性息肉病如听容未治,几乎所有病人在 40 岁前都会发生明显的结肠直肠癌。胃息肉约见于 30% ~100% 病例;十二指肠腺瘤可见于 40% ~90% 病例。约 10% 病例发生壶腹周围十二指肠癌(periampullary duodenal cancer)。十二指肠远端的小肠损害很少发展为癌。

一期治疗选项是直结肠全切除术及常规回肠造口

或回肛(袋)吻合术。患者的一级血亲都应筛查。检查 *APC* 基因突变的血试验敏感性85%;12~40岁间,每年应作一次软杆直肠乙状结肠镜检查(40岁后3年1次),即使 *APC* 突变检查阴性的人,也不能放过。临床随机试验证明:选择性环氧合酶-2抑制剂治疗,可使家族性腺瘤性息肉病患者的息肉负荷减低,但单由本品治疗,还不能改变对结肠切除术的需要。❶

## GARDNER 综合征

Gardner 综合征也是 *APC* 基因突变引起的,与家族性腺瘤性息肉病不同的主要是有肠外病变发生,包括骨瘤(特别是颌骨),软组织肿瘤(如脂肪瘤、皮脂腺囊肿和纤维肉瘤),牙数增多,硬纤维瘤,肠系膜纤维瘤病,先天性网膜色素上皮肥厚等。Gardner 综合征与家族性腺瘤性息肉病的表型差异,可能是 *APC* 突变位置不同,有饰变基因存在,以及环境因素的影响等原因。Gardner 综合征的腺瘤性息肉,恶变风险与家族性腺瘤性息肉时相同,因此有关结肠直肠癌的治疗和筛查建议也是相似的。

## TURCOT 综合征

Turcot 综合征的特征是既有结肠直肠息肉病,还有中枢神经系统癌症。约2/3病例是由于 *APC* 基因突变,其余1/3是 DNA 错配修复基因(mismatch repair genes)突变(HNPCC 时亦有此突变)。中枢神经系统病变如成髓细胞瘤(medulloblastoma),成胶质细胞瘤(glioblastoma),室管膜瘤(ependymoma)等。

## 遗传性非息肉病性结肠直肠癌

本病(HNPCC)亦称 Lynch 综合征,是最常见的遗传性结肠直肠癌综合征,在所有结肠直肠癌中约占5%。常染色体显性遗传,外显度高。具备以下所有3条,临床即可认定 HNPCC:(1)3名以上亲属有经组织学检查证实的 HNPCC 相关癌症(结肠直肠癌,或子宫内膜、小肠、输尿管或肾盂癌),如无家族性腺瘤性息肉病,其中1人应为另2人的一级血亲;(2)至少累及二代的结肠直肠癌;(3)一个以上家族成员在50岁前诊断有癌。

遗传性非息肉病性结肠直肠癌是功能丧失性种系突变所致,涉及 DNA 复制期间 DNA 碱基对错配修复的一套基因(亦称突变错配修复系统)。突变错配修复基因(mutation mismatch repair genes)包括 *hMSH2*, *hMSH3*, *hMSH6*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2* 等。这些基因突变引起的 DNA 微卫星失稳(MSI),可以基因组技术检出。有微卫星失稳的肿瘤细胞,含小核苷酸重复的基因突变率增高;HNPCC 时由于 MSH 表型引起的一种常见基因突变是转化生长因子-βⅡ受体,它是调节正常肠上皮细胞生长和分化的信号转导途径重要组分。

诊断 HNPCC 的年龄中位数在四旬中期。虽然可能有几个腺瘤出现,但是作为家族性腺瘤性息肉病特征的弥漫性息肉病的特征则未有之,故名"非息肉病性"。HNPCC 时的腺瘤性息肉,主要位于结肠右侧,脾曲近端。这些肿瘤比散发性结肠直肠癌中的类似损害预后要好。HNPCC 病人发生其他癌症的风险也增高,包括卵巢、输卵管、胰和胃癌,也许部分是由于丧失 DNA 正确修复的功能。对有提示 HNPCC 史的家族,筛查可以遗传测试确定 MSI 表型。HNPCC 家族的人,从21岁起每2年应做一次结肠镜检查,40岁后每年1次,因为他们患癌的风险极大,单由遗传测试是不够的。HNPCC 家族的妇女,从18岁起每1~3年应做盆腔检查,从25岁起,每年应做盆腔检查,阴道超声检查和子宫内膜活检。

## PEUTZ-JEGHERS 综合征

确定 Peutz-Jeghers 综合征的临床表现是肠错构瘤性息肉病并有典型皮肤黏膜色素沉着。诊断时的平均年龄是二旬中期。本病以常染色体显性方式遗传,外显度高。此病罕见,发生率只有家族性腺瘤性息肉病的1/10。引起此症的基因,据信是染色体10p上的精氨酸-苏氨酸激酶(serine-threonine kinase) *STK11* 基因。Peutz-Jeghers 综合征时的错构瘤性息肉,主要位于小肠(64%~96%)、胃(24%~49%)和结肠(60%)。组织学上这些息肉都是良性的,特征是肌层向黏膜下或固有肌层延伸,包围腺组织。罕见情况下,这些息肉亦可恶变,特别是在小肠的息肉。主要胃肠道症状是反复发生小肠套叠(intussusception)、梗阻和出血,可能须作手术治疗。消化道出血

可致缺铁性贫血。肠外症候如卵巢性索基质瘤(ovarian sex cord stromal tumors)以及胆囊、输尿管和鼻道息肉等。95%以上病例唇、口颊黏膜和皮肤都有典型黑色素斑(图200-3),如一项大系列病例报道指出:23%病例是根据典型皮肤色素沉着征而得以诊断的。

### 幼年型息肉病

幼年型息肉病(juvenile polyposis)是罕见综合征,特征是整个胃肠道有10个以上非肿瘤性、错构瘤性息肉,或为有幼年型息肉病家族史者出现任何数量的息肉。本病为常染色体显性遗传,系 *SMAD4*, *PTEN* 或 *BMPR1A* 基因突变所致。错构瘤是组织学特征不同于 Peutz-Jeghers 综合征的息肉。患者一般在儿童或青春早期以直肠出血、贫血、腹痛或肠套叠等症候出现。肠外病变如肺动静脉畸形等。据报道幼年型息肉病的癌症风险是10%,严重发育不良损害,可能须作结肠次全切除术。

### COWDEN 综合征

Cowden 综合征是罕见的常染色体显性遗传病,皮肤和黏膜出现多发性错构瘤性息肉,包括胃肠息肉、面部毛膜瘤(facial tricholemmomas)、口腔乳头瘤和手足角化病等。Cowden 综合征时的息肉是良性损害。遗传病因损害已标定为 *PTEN* 肿瘤抑制基因。



**图 200-3** Peutz-Jeghers 综合征患者的黏膜色素沉着征。

## 结肠和直肠腺癌

### 定义和流行病学

大肠恶性损害中,腺癌(adenocarcinoma)占98%。据信大多数腺癌都源出腺瘤性息肉,由高度发育不良发展为侵袭性癌。发病高峰在60~79岁,所有病例中,50岁前发生的不到10%。结肠直肠癌的地域分布,世界各地差异很大。发生最多的是发达国家,包括美国,加拿大,新西兰,欧洲西北部国家等。亚、非和南美发生率相对为低(阿根廷除外)。这种地域分布估计主要是环境因素所致,因为亚洲发病率低国家的种群移居西方后,发病率亦与白人相当。美国黑人的发病率也比非洲黑人高出很多。群体研究已发现结肠直肠癌风险与膳食中红肉①摄入量相关。

2001年,美国共发现135 000新结肠直肠癌病例,死于此症的57 000人,使得结肠直肠癌成为癌症相关死亡的第二主要原因,仅次于肺癌。结肠直肠癌的5年存活率约55%,可因诊断时分期不同而有很大差异。结肠腺癌的发生率,男女相似,但在世界多数地区,直肠癌在男子中更为常见。过去20年来,结肠直肠癌的总死亡率已在下降,也许是由于筛查和治疗的改善。

#### 环境因素

结肠直肠癌的一级预防建议,是根据结肠直肠癌的相关因素提出的(表200-2),采用这些膳食和生活

**表 200-2**

**结肠直肠癌一级预防的生活方式和膳食建议**

| 膳食建议 | 生活方式建议 |
|---|---|
| 限制脂肪总摄入量至热量摄入总量的20%~30% | 保持正常体重 |
| 增加水果蔬菜摄入品种和数量(每日5份以上) | 每天运动 |
| 每日摄入纤维20~30 g | 戒烟 |
| 考虑每日补充碳酸钙3 g | 饮酒勿过多 |

①red meat 煮前发红的肉类,一般指牛肉和羊肉。 ——译者

方式,估计可使结肠直肠癌减少50%。无论膳食成分如何,总热量摄入都与结肠直肠癌的发生相关。结肠直肠腺瘤与吸烟有关,饮酒增多(特别是啤酒)也可使结肠直肠癌发生风险增加。在膳食中红肉含量多的"西方生活方式"国家,结肠直肠癌发生率较高一事,提示高脂肪低纤维膳食,有助于结肠直肠癌的发生。但是近来的资料证明:低脂膳食虽有益于健康,但对结肠直肠癌却无何好处。膳食纤维的作用仍有争议,两份大型前瞻性研究已证明膳食中纤维摄入量与结肠直肠腺瘤的发生无关。●,●增加膳食中水果和蔬菜摄入对结肠直肠癌有无预防作用,也在研究中。

### 遗传因素

一级亲属中有1人患结肠直肠癌的人,发生癌症的风险增加2~3倍,如有两位一级亲属受累,将使患癌风险增加5~6倍。不同的遗传研究都提示群体中很大一部分人(可达50%)是由于家族背景而对结肠直肠癌易感的。

### 炎症性肠病

溃疡性结肠炎(第142章)病人发生结肠直肠癌的风险比一般群体高出10~20倍。所有长期溃疡性结肠炎病人中,约2%~4%将患此癌,25年中累计发生率约12%。最终是否会发生癌症的两项最重要预测因素是炎症性病变存在的时间和结肠受累程度。溃疡性结肠炎时发育不良的鉴定,是早期癌症的最佳指征,但要区分发育不良性损害与黏膜再生剧烈实非易事。斑块或阜起肿块的发育不良和高度发育不良,都须考虑结肠切除术。多数专家都主张:结肠广泛受累并有症状的溃疡性结肠炎,8年后,每2年即应做一次结肠镜检查和多份活检。近来外科手术的改进,如回肛牵拉术(ileoanal pull-through)的推出,更利于对高危病人实施预防性结肠切除术。Crohn结肠炎病人发生结肠直肠癌的风险,比一般人口高出4~7倍。这种风险虽还低于溃疡性结肠炎,但对结肠受累广泛的病例,仍应建议常规监护。

### 其他高危因素

已诊断心内膜炎和牛链球菌(*Streptococcus bovis*)

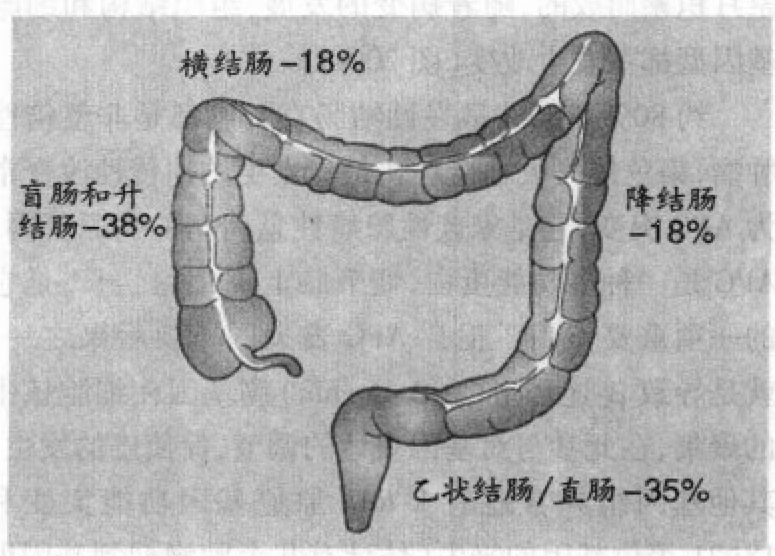



**图200-4** 结肠直肠癌在大肠各部的分布。

的病人,发生隐性结肠直肠肿瘤及其他上消化道癌症的增多,故可能须做内镜或放射线筛查。为矫治先天性膀胱外翻而作输尿管乙状结肠吻合术(ureterosigmoidostomy)的病人,15~30年后结肠直肠癌发生率也会增加5%~10%,癌损害一般发生在输尿管植入处的远端,此处黏膜长期接触尿和粪便。

## 病理生物学

### 病理

结肠癌的解剖分布(图200-4)与它的形态类型有关。结肠右侧的肿瘤常为息肉样外生性肿块,出血常为隐性,很少引起梗阻,而结肠远端的癌,一般是环形的,既会出血,又能引起肠腔狭窄("餐巾环"或"苹果核"形)。几乎所有结肠直肠癌都是腺癌,腺体分化程度不一,常因产生黏蛋白而使损害蔓延更甚,预后更差。通过肠壁直接波及结肠周围脂肪和肠系膜,也能侵入周邻脏器。另一方面,肿瘤也能侵入淋巴系统,波及局部淋巴结,或进入静脉系统,经门静脉引流至肝。结肠直肠癌能蔓延到整个腹腔,还能经血流转移至肺和骨髓。直肠癌能侵入直肠周围脂肪和外周组织,包括阴道、前列腺、膀胱、输尿管和骨盆,也能波及肺和肝。

### 分子遗传学和从腺瘤到癌序列

结肠直肠癌是多种遗传性损害的特定序列长年

累月积累而成的，随着病变的发展，组织结构和细胞基因型都在发生改变（图 200-5）。

约 80% ~85% 散发性结肠直肠癌都是非整倍性肿瘤，染色体失去稳定性。最先发生的遗传性改变常为 APC 突变，它是家族性腺瘤性息肉病的病原基因。APC 是一种多功能蛋白，调节肠上皮细胞生长，是它的一项重要作用。正常 APC 丧失的重要后果之一，就是导致 β-连环蛋白（β-catenin）癌基因在细胞核中的聚集，在此参与对基因表达的调节，促使癌的发生。其他基因组异常还有 k-*RAS* 原癌基因功能突变和 18q21 等位基因的丧失（估计有几个肿瘤抑制基因即寓于此），这是从上皮发育不良向早期和晚期腺瘤发展的特征。p53 肿瘤抑制基因功能丧失性突变常与损害向典型癌症的发展有关，甚至在已转化为癌后，还能发生这种突变。其他遗传和外遗传性（epigenetic）改变还有因表达能分解细胞外基质和酪氨酸磷酸酶的基因而引起的转移。

其余 15% ~20% 结肠直肠癌没有染色体失稳，而是表现出基因组微卫星失稳，这是遗传性综合征 HNPCC 的特征，即错构修复基因突变和重要生长调节基因如转化生长因子-β R11 的突变。p53 失功能性突变常见于炎症性肠病时发生的癌症。

## 临床表现

结肠直肠腺癌可以多年保持临床寂静无闻。症状发生，也是在数月至数年中隐匿发生的。提示结肠直肠癌的主要症状是直肠出血、疼痛和大便习惯的改变。症状常因损害所在部位而异。结肠近端的肿瘤，由于此处肠内容还是比较液态的，因此一般不会引起

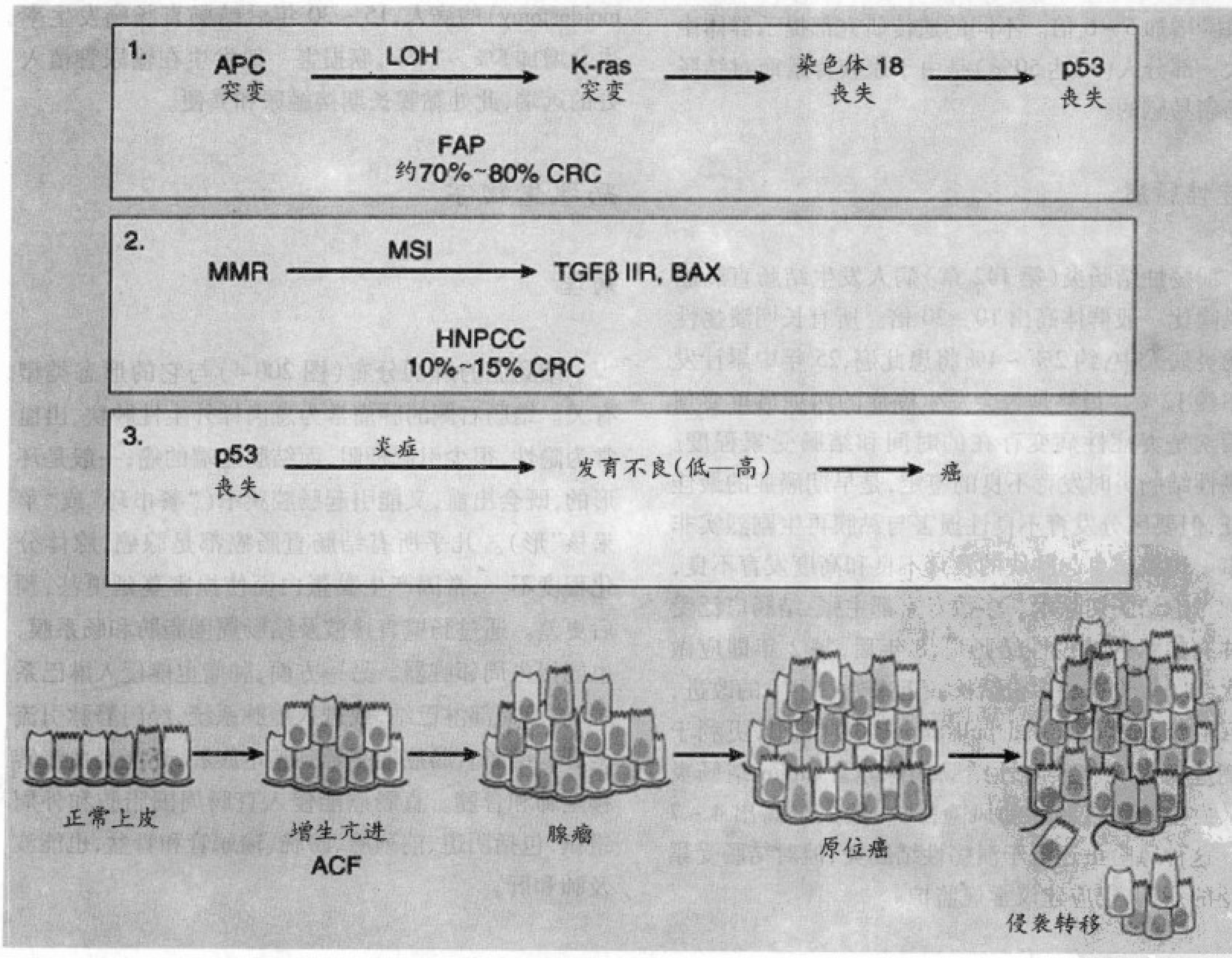



图 200-5 结肠直肠癌的分子基础。序列特异性遗传损害促使正常大肠黏膜演化为侵袭性癌。BAX = 凋亡相关蛋白；CRC = 结肠直肠癌；FAP = 家族性腺瘤性息肉病；HNPCC = 遗传性非息肉病性结肠癌；Ⅱ R = Ⅱ 型受体；MMR = 突变错配修复；MSI = 微卫星失稳；TGFβ = 转化生长因子 β。

作为梗阻性损害特征的腹痛及大便习惯的改变。这些损害常因溃疡而引起慢性失血;患者常诉述疲惫,心悸,甚至有心绞痛。检查常见便潜血阳性(第133章),实验室检查为铁缺乏特征的低色素小细胞性贫血(第167章)。因此任何成年男子和绝经后妇女如有原因不明性缺铁性贫血,应注意排查结肠直肠癌,即内镜及钡剂造影观察全结肠。与结肠右侧损害不同,结肠远端的癌可能出血,还常因肠壁缩窄而引起痉挛性腹痛、大便受阻甚至穿孔(图200-6)。直肠乙状结肠部肿瘤可致便血,里急后重,粪柱变细。直肠出血的鉴别诊断应包括痔,血管发育不良,憩室病,以及其他良性和恶性肿瘤等(第133章)。

原发性结肠直肠癌切除前和切除后,都可出现有临床症候的转移性病变。症状可能包括肝脏高度肿大、肝囊充胀所致腹痛。如已波及腹腔,可能发生腹水和肠梗阻。转移到盆腔,可能出现膀胱功能失常,骶或坐骨神经痛,阴道溢液或出血。已蔓延到肺和骨髓的损害,仍可寂静无闻,直至到达极晚期。



图200-6 钡灌肠显示大肠远端部位的环行损害造成肠壁缩窄。

## 诊断

病史、体检和实验室及放射线检查资料的周密分析,对结肠直肠癌的诊断都有重要意义。病史应包括有关结肠直肠癌及腺癌性息肉、炎症性肠病、任何遗传性结肠直肠癌综合征的过去史,患者一级亲属中有无结肠直肠癌等。查体要注意作为Peutz-Jeghers或Gardner综合征特征的肠外损害。锁骨上淋巴结及肝肿大,或有脐周肿块及腹水,提示已有转移。直肠指诊能发现直肠远端癌和向直肠棚及盆腔蔓延的肿瘤。40%~80%晚期病例大便有明显或隐性出血。缺铁性贫血和肝酶增高也有助于诊断。

结肠直肠癌的诊断方法与检查腺瘤性息肉相似。对有大便隐血和有结肠直肠癌典型症候的病人,结肠镜都是首选检查方法(彩页13图200-7)。对各种大小的结肠直肠肿瘤来说,结肠镜检查都比放射线造影更为准确,还能见到同时发生的其他癌症,并能取样活检。

内镜超声检查有助于直肠癌的分期,因为它能精密反映损害和侵袭深度。以弥漫性腹痛或多种病征出现的病人,可能一开始即以CT腹部扫描诊断为宜。CT扫描在确定肿瘤波及范围上也有帮助。胸片和CT扫描都能发现肺、肝转移。

### 肿瘤分期

结肠直肠癌的准确解剖分期极为重要,因为手术的病变分期是提示手术结局和是否需要辅助性化疗的最重要因素。结肠直肠癌是以Dukes法和普遍性TNM分类法进行分期的(表200-3)。A级肿瘤(T1N0M0)是浅表性损害,未侵入肌层,亦未累及局部淋巴结。侵袭性较大但尚未波及淋巴结的肿瘤为B期。C期肿瘤已波及淋巴结,D期为已有远处转移。

## 治疗

### 手术

多数结肠直肠癌病人的首选疗法都是完全切除所有恶性组织,这也是目前可能获得根治或长期存活的唯一治疗选项。主要目的是完全切除受累肠及其相关淋巴引流。腹腔镜下切除是最常用方法,但它与开腹切除的长期效果孰优,仍在评估中。损害位于结肠左侧或右侧时,亦可做结肠部分切除术(hemicolectomy)。位于乙状结肠和直肠上部的肿瘤,可作前向

表 200-3

**分类系统在结肠癌分期中的应用及其与病变转归的关系**

| DUKES | TNM* | 分期 | 病理 | 预后(大致5年存活率,%) |
|---|---|---|---|---|
| A | T1N0M0 | Ⅰ | 侵袭未越黏膜下层 | >90 |
| $B_1$ | T2N0M0 | Ⅰ | 蔓延进入肌层 | 85 |
| $B_2$ | T3N0M0 | Ⅱ | 蔓延进入或越过浆膜 | 70~80 |
| C | TxN1M0 | Ⅲ | 波及局部淋巴结 | 35~65 |
| D | TxNxM1 | Ⅳ | 已有远处转移 | 5 |

切除,即切至损害近端和远端的正常结肠,通过现代的U形钉固定(stapling)技术,很多病人都能在保存括约肌的情况下实施切除。位于肛缘5 cm内的损害,可做经腹会阴切除术和永久性结肠造口术;这种手术也可用于盆腔深部大肿瘤、一切组织学分型度高的肿瘤和已有明显局部蔓延的直肠损害。

已有广泛转移或已向腹膜广泛扩散而无法切除的肿瘤,如引起结肠梗阻,姑息性结肠造口术也常有帮助。穿孔性损害一般都做一期切除和结肠造口术,以后数月内再关闭造口,但有些病例可能需做永久性结肠造口术。界限明显的单个肝转移瘤的局灶性切除以及少数损害的楔状切除,亦可酌情施行,无晚期肝病及其他重要并存病的患者,经此治疗的5年存活率约25%~30%。

## 放射疗法

直肠癌病人术前放疗及5-氟尿嘧啶(5-FU)+亚叶酸(leucovorin)联合化疗,可以减少局部复发和转移。放疗还可用于肿瘤减容,使得原来不能切除的大肿瘤也能被切除。术后放疗和化疗能减少局部复发和远处转移。●

## 化学治疗

结肠直肠癌辅助性化疗的主药是5-FU,这是一种作用于胸苷酸合酶(thymidylate synthase)的药物,患者耐受良好,但晚期病例的有效率只有10%~20%。亚叶酸起生物调节作用,即增加5-FU与其靶物的结合。5-FU+亚叶酸的联合疗法,可使Dukes C型病人的无病存活率提高。●直接灌入肝动脉,可使肝已受累的病人疗效提高,但对存活率的影响只是边缘性,未必超过此法治疗的费用和毒性。5-FU和亚叶酸之外,加用柘扑异构酶(topoisomerase)抑制剂伊立替康(irinotecan)或奥沙利铂(oxaliplatin),可使转移病例的疗效提高。●

## 预后

结肠直肠癌的5年存活率与诊断时的肿瘤分期直接相关(表200-3)。其他提示手术后转归不良的因素是:组织分化不良,穿孔,肿瘤与周邻组织粘连,静脉侵袭,手术前癌胚抗原(CEA)水平>5.0 ng/mL,非整倍体性,特异性染色体缺失等。

## 随访

结肠直肠癌根治性切除后随访的主要目的是发现可治复发及第二原发肿瘤。结肠癌已被治愈的病人,有生之年还有3%~5%概率发生另一大肠癌,发生腺瘤性息肉的风险也在15%以上。检查以后可能同步(同时)和异步(不同时)发生的癌症也很重要。根治性切除后3年,应做监护性结肠镜检查,如阴性,以后5年复查1次。已作低度前向性切除的B期或C期病人,应以软杆乙状结肠镜检查下段肠管,3~6个月1次,持续2年;并以结肠镜检查上60 cm肠管。其他随访检查如半年1次的体检和每年1次的血化学分析等。如无有意义症状或体征,定期摄取胸片及腹部和盆腔CT扫描意义如何,尚无明确定论。如术后初查CEA水平正常,以后发现增高,即提示结肠直肠癌复发,故有些专家主张根治性切除后定期测定血CEA水平。

## 筛查

结肠直肠癌是很适于广泛筛查的(第11章)。首先,在很多国家,它都是最常见的致死性癌症之一,因此以此为目标,进行群体性筛查的公卫开支是值得的。其次,从黏膜发育不良到侵袭性损害的天然历程平均10~20年,因此有充分时间可以在病变发展到无法根治的阶段前查出。最后,已有明确的临床证据表明早期发现结肠直肠癌,能使存活率提高。筛查结

**表 200-4**

**结肠直肠癌的筛查建议**

| 风险 | 筛查项目 | 间隔 | 开始年龄 |
|---|---|---|---|
| 一般 | FOBT 或 | 每年 | 50 |
| | 乙状结肠镜,或 | 5 年 1 次 | |
| | 结肠镜检查 | 10 年 1 次 | |
| FAP | 乙状结肠镜 | 6 ~ 12 月 1 次 | 10 ~ 12 |
| HNPCC | 结肠镜 | 2 年 1 次,40 岁后每年 1 次 | 25 |
| 家族风险低的散发性癌 | FOBT 或 | 每年 | 40 |
| | 乙状结肠镜,或 | 5 年 1 次 | |
| | 结肠镜 | 10 年 1 次 | |
| 高家族风险癌 | 结肠镜 | 5 年 1 次 | 40 |

FAP = 家族性腺瘤性息肉病;FOBT = 便隐血试验;HNPCC = 遗传性非息肉病性结肠直肠癌。

肠癌的主要方法是大便潜血试验(FOBT),软杆乙状结肠镜检查,结肠镜检查。

在美国明尼苏达州、纽约以及丹麦和英国进行的前瞻性临床对照试验证明 FOBT 筛查是较为敏感的,可使结肠直肠癌死亡率减低 15% ~43%。但 FOBT 检查癌前息肉和直肠乙状结肠及直肠远端癌症的敏感性低。由于很多其他情况也能使便中有血,因此 FOBT 是相对非特异性的。软杆乙状结肠镜筛查结肠直肠癌的作用,虽尚未为随机试验所证实,但病例对照和队列研究都已证明可使远端结肠直肠癌死亡率减低 60% ~85%。软杆乙状结肠镜检查病人耐受性好,操作也较快捷,无需镇静处理。准确性高,阳性预期值高。主要缺点是约 40% 大肠肿瘤在其所能到达的区间以外,不能检出,因此如软杆乙状结肠镜检查发现息肉或肿瘤,应建议再作全程结肠镜检查。随着对本病分子遗传学认识的提高,今后有可能利用大便 DNA 及其他适当分子标志,通过生物标志鉴定,早期发现结肠直肠癌。其他临床支持证据尚有限的筛查选项还有钡灌肠 + 软杆乙状结肠镜检查 3 年 1 次,或结肠镜检查 10 年 1 次。

由于任何筛查方法都离不了结肠镜检查,因此也有一种筛查方法,是对 50 岁以上的人,只作结肠镜筛查,10 年 1 次。由于筛查性结肠镜检查已经列入美国老人医疗保险(Medicare),因此尽管尚未见到随机试验,已经成为一项常规处置项目,并已取得一些专业机构和正规定量分析的支持。由于炎症性肠病或家族背景而处于高风险状态的人,筛查建议已归纳于表 200-4。

### 化学预防

有几种化学物质、药物和营养品对腺瘤性息肉和结肠直肠癌的一级或二级预防作用,现正评估中。有一项随机试验指出:膳食补钙后 1 年,即可使结肠直肠癌中度下降 15%。作用机制可能是钙阻断胆酸对肿瘤的诱发效应。长期服用阿司匹林及其他类固醇抗炎药,可使发生结肠直肠癌的相对风险减低,可能是由于对环氧合酶的抑制。随机试验证明:阿司匹林治疗组腺瘤发生减少,但剂量及疗程如何为好,尚无定论。长期非类固醇抗炎药和环氧合酶 - 2 抑制剂治疗可使家族性腺瘤性息肉病患者的息肉负荷减低,对息肉的预防作用也在前瞻性试验评估中。有几份队列和病例对照研究证明叶酸能预防结肠癌,机制不明。激素补偿疗法可使结肠直肠癌风险减低,但雌激素加孕激素的补偿疗法有促血栓形成副作用,弊大于利。维生素及抗氧化剂减少结肠直肠癌的风险尚未从临床资料得到令人信服的证明。

## 小肠肿瘤

### 流行病学和问题范围

从组织总量来说,小肠是消化道的最大部分,但小肠癌症在消化道癌症中只占极小部分(美国每年约 2000 例)。上皮和基质成分都能直接形成变形细胞(transformed cells),小肠也能成为癌转移部位。发生小肠癌的危险因素有 Crohn 病(第 142 章)(特别是手术改道后);Gardner 综合征(特别是好发壶腹周围腺瘤);以及 Peutz-Jeghers 综合征(可使小肠癌发生率增加 16 倍)等。乳糜泻(celiac disease)和长期处于免疫削弱状态的人,发生肠淋巴瘤的风险增高。小肠免疫增生性病变(地中海腹部淋巴瘤)主要见于中东血统的人,但也散见于其他种群。与大肠比较,小肠腺癌发生甚少,此中机制现仍未详,但是小肠细胞编程死亡(programmed cell death)和细胞增生速率较高,因此异常细胞尚未充分发展可能即已脱失。

## 病理生物学

小肠的良性损害有腺瘤，平滑肌瘤，脂肪瘤，血管瘤等。常规上消化道内镜检查能发现 Brunner 腺的腺瘤，是黏膜下十二指肠腺增生和肥大而在十二指肠黏膜形成的良性小结节。小肠恶性损害有腺癌，类癌，淋巴瘤，平滑肌肉瘤等。腺癌在小肠所有癌症中几占 50%，最常见于十二指肠。类癌(carcinoid)是小肠远端最常见的肿瘤。淋巴瘤一般发生在回肠。

## 临床表现

小肠良性肿瘤无症状，而是在剖腹或尸检时意外发现的。由于小肠内容物大多是液态的，肠壁又具高度可胀性，因此除非损害已长至极大，不会引起症状。但如肿瘤已大到足以引起套叠或扭转，就能造成小肠的部分或完全梗阻。

小肠癌的症状有腹痛(63%)，呕吐(48%)，体重减轻(44%)，出血(23%)等。十二指肠球远端肿瘤的症状常与消化性溃疡相似，而壶腹周围的损害则可致梗阻性黄疸。小肠远端癌在发生肠梗阻及消化道出血前，一般皆无症状。

小类癌(第 245 章)常无症状，较大类癌则可能阻塞肠腔或引起出血(彩页 14 图 200-8)。转移至肝，能引起类癌综合征。腹膜受累亦常见。

小肠淋巴瘤的症状，可与类似部位的腺癌相似。发热和吸收不良常见(第 195 章)。小肠大肉瘤可能穿孔或引起大出血。

## 诊断

小肠癌查体常无著变及特异性改变，但亦可表现为梗阻性腹胀，损害近端蠕动亢进。晚期癌症病人可有恶液质，肝肿大，腹水，黄疸等症候。晚期淋巴瘤常有脾肿大及外周淋巴结病。

## 鉴别诊断

小肠良性和恶性肿瘤引起的症状和体征，实际上更可能是由其他病变引起的。如出血可能来自消化性溃疡，Meckel 憩室，或为血管反常。梗阻性黄疸更常见于胆总管结石、胰腺炎及胰腺癌。小肠梗阻的最常见病因是粘连(特别是过去做过腹部手术的病人)、内疝、扭转及套叠等。

## 诊断检查

小肠肿瘤所致出血，能引起低色素小细胞性贫血。肝转移及壶腹周围肿瘤阻塞 Vater 壶腹，可使碱性磷酸酶及胆红素水平增高。类癌综合征时血浆5－羟色胺(serotonin)及尿中 5－羟吲哚乙酸(5-hydroxy-indoleacetic acid)水平增高(第 245 章)。地中海腹部淋巴瘤的特征是异常蛋白血症(dysproteinemia)，血清和尿中有免疫球蛋白重链碎片出现(第 196 章)。

上消化道内镜检查、钡剂造影和选择性鼻肠插管(灌肠法，enteroclysis)都能确定小肠肿瘤部位。回肠末端黏膜情况，可由结肠镜检查窥悉。内镜超声能确定特定损害的侵袭深度。腹部超声和 CT 扫描能对腹腔和腹膜后蔓延作出评估。

## 治疗

小肠肿瘤的治疗主要是手术切除。十二指肠癌及大绒毛状腺瘤可作 Whipple 手术(胰十二指肠切除术)。局限性淋巴瘤亦可手术切除，但波及较广时，尚须化疗为助。大肿瘤和局部复发性损害，可做辅助性放疗。但像任何癌症一样，晚期病人也都存在复发风险。

## 预后

小肠良性肿瘤如手术切除即能治疗出血和梗阻，则预后甚佳。腺癌预后不良。平滑肌肉瘤和原发性淋巴瘤如能完全切除，预后亦佳，只是这样的肿瘤大多是不能完全切除的。但类癌即使已波及肝，病人仍可能存活甚久(第 245 章)。

消灭寄生虫侵染，即能防止地中海腹部淋巴瘤。乳糜泻(第 141 章)病人早期诊断并采用去谷胶膳食，即可使癌的发生减少。家族性息肉病综合征时的壶腹周围癌发生率，也可因定期监护而减少。

## A 级论证文献

❶Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med, 2000, 342:1946－1952.
环氧合酶-2 抑制剂塞来昔布对家族性腺瘤性息肉病的影响。

❷Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. Lack of effect of a low-fat, high fiber diet on the recurrence of colorectal adenoma. Polyp Prevention Trial Study Group. N Engl J Med, 2000, 342:1149－1155.
息肉预防试验组的专题报告:高纤维低脂膳食不能防止结肠直肠腺瘤的复发。

❸Albert DS, Martinez ME, Roe DJ, et al. Lack of effect of a high-fiber, cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. N Engl J Med, 2000, 342: 1156－1162.
高纤维谷物不能防止结肠直肠腺瘤的复发。

❹Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med, 1991, 324:709－715.
高危直肠癌手术辅助治疗的作用。

❺O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given 6 months as postoperative sdjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol, 1997, 15:246－250.
氟尿嘧啶和小剂量亚叶酸6月疗程用作结肠癌术后辅助治疗的对照试验。

❻Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med 2000;343:905－914.
伊立替康加氟尿嘧啶及亚叶酸治疗转移性结肠直肠癌的专题报道。

❼Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal ocult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med, 1993, 328:1365－1371.
便潜血筛查减少结肠直肠癌死亡率的对照研究。

❽Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. N Engl J Med, 1999, 340:101－107.
补钙预防结肠直肠腺瘤的试验报道。

❾Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med, 2003, 348:891－899.
阿司匹林预防结肠直肠腺瘤的随机试验。

## 推荐阅读

Bond JH. Polyp guideline: Diagnosis, treatment and surveillance for patients with colorectal polyps. Am J Gastroenterol, 2000, 95:3053－3063.
有关结肠直肠息肉处理的完整方针,包括诊断、治疗和监护等内容。

Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyosis colorectal cancer syndrome: Genetics and clinical implications. Ann Intern Med, 2003, 138:560－570.
遗传性非息肉病性结肠直肠综合征的遗传学和临床意义,强调遗传咨询和检查的重要性。

Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. N Engl J Med, 2000, 342:1960－1968.
有关结肠直肠癌化学预防的优秀综述。

Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al: Screening for colorectal cancer in adults at average risk: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2002, 137:132－141.
一般风险成人的结肠直肠癌筛查工作在美国已取得共识,但在筛查方法上还没有任何一种单项方法被认为是更好的。

Pignone M, Saha S, Hoerger T, et al. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2002, 137:96－104.
系统回顾美国结肠直肠癌筛查收获,认为这样的筛查是物有所值的。

Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: Scientific review. JAMA, 2003, 289:1288－1296.

作者等综合各方面资料，认为便隐血试验、乙状结肠镜和结肠镜检查对结肠直肠癌的筛查作用大致相当。

Winawer SJ, Stewart ET, Zanber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. N Engl J Med, 2000, 342:1766 - 1772.

息肉切除术后结肠镜检查和双重对比钡灌肠监护作用的比较，认为结肠镜是对这些病人筛查的较好方法。

（王贵才 译；朱美珍，范懿 校）

# 第201章

# 胰腺癌

Margaret Tempero
Randall Brand

**胰腺癌**(pancreatic cancer)的术语,一般是指管状腺癌(ductal adenocarcinoma)而言,因为胰肿瘤90%以上都起源于腺管上皮。其他胰腺肿瘤还有内分泌瘤(第140章),类癌(第245章),淋巴瘤,以及罕见的囊状肿瘤,鳞状细胞癌,巨细胞癌,癌肉瘤,恶性纤维性组织细胞瘤,实体假乳头性肿瘤,肉瘤,胰胚细胞瘤等。

## 流行病学

美国每年诊断胰腺肿瘤约30 000例,每年死于与此相关病因的人数殆亦如此。胰腺癌是男子和妇女第4位最常见癌症死亡病因。世界各地胰腺癌约占所有恶性肿瘤的2%。发达国家比发展中国家发生率高,但世界各地发生率相差都不到2倍。胰腺癌的5年存活期<5%,多数病人都在2年内死亡。发生胰腺癌的风险,随年龄增长,平均起病年龄在七旬和八旬间。男性略多于女性。

胰腺癌在美国黑人、毛利人、新西兰人和波利尼西亚人中较为常见,吸烟是最明显的后天危险因素,可使胰腺癌发生率增加1.5~5.5倍。其他危险因素还有体重指数(body mass index)增加,慢性胰腺炎(第145章),动物脂肪摄入增多,以及长期接触石油产品和纸浆(wood pulp)等。

约10%胰腺癌患者的一、二级亲属中,有一个以上这样的病例。已知遗传综合征有遗传性胰腺炎(第145章),*BRCA2*基因突变(第204章),家族性非典型性多发性痣-黑色素瘤综合征(familial atypical multiple mole-melanoma syndrome)和p16种系突变,遗传性非息肉病性结肠直肠癌(第200章),Peutz-Jeghers息肉病(第200章),毛细血管扩张性共济失调(ataxia-telangiectasia)等。

腺管内乳头状黏液性肿瘤男子发生较多,一般位于胰头。其他囊性肿瘤以中青年妇女较多,位于胰体或胰尾。

## 病理生物学

管状腺瘤及其变种的特征是坚硬的胰组织密集肿块周围出现致密的纤维素反应,可波及周围肠系膜血管、神经元周围组织以及淋巴管和淋巴结。由于约75%胰腺癌位于胰头,因此临床表现常与对胆或胰管的侵袭或压迫有关。十二指肠、胃和结肠也可受累或被压。囊性肿瘤的3种常见类型是浆液性囊腺瘤(serous cystadenoma),黏液性囊性肿瘤,导管内乳头状黏液肿瘤。浆液性囊腺瘤几乎都是良性的,另两种则恶性风险大。除导管状腺癌外,其他胰腺癌如胰岛细胞瘤、淋巴瘤等,质地都较软,纤维化程度较低,因此常是使得邻近组织变形而不是被围困或受压。

胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma)时最常发生突变的肿瘤抑制基因(tumor-suppressor genes)是*p16*(95%),*p53*(50%~75%)和*DPC4*(55%)。*K-ras*是最常见的活化癌基因(activated oncogene),约见于90%胰腺癌患者。胰腺癌估计是由前体性导管损害发展为侵袭性腺癌的,这种前体损害称为胰上皮内肿瘤,具有典型组织学特征和初期遗传改变(图201-1)。

## 临床表现

早期症状有非特异性腹部不适,恶心呕吐,睡眠困难,食欲不振,周身不适等。虽然历史上有过胰头

肿块表现为无痛性黄疸的说法，但以上腹痛、梗阻性黄疸和消瘦出现更常见。虽然这些症状会促使人们检查胰和胆管树，但因它们是在疾病晚期发生的，所以诊断时一般已是晚期癌症。胰腺癌阻断胆总管所致胆囊无压痛性肿大而能触及，即所谓 Courvoisier 征。患者还可发生浅表或深静脉血栓形成（Trousseau 综合征；第 188 章）。

约 80% 胰腺癌病人诊断时已有糖尿病或葡萄糖耐受不良。糖尿病还以胰岛素抗性为特征，原因不详，但可能是肿瘤的直接影响，因为治疗后即可消失。实验室检查最常见的改变是贫血和血清碱性磷酸酶、胆红素及转氨酶等增高。约 80% 病例发生与胆道梗阻有关的黄疸。

胰的其他组织型肿瘤也可能以非特异性症状出现。如功能性胰岛细胞瘤最初即可以胰岛肽类生成过多的症状出现（第 140 章）。囊性肿瘤一般都无症状，直到囊肿已增长至极大时，肿块已能触及，并有腹痛、恶心、呕吐、消瘦等症候。但发生胆总管梗阻的，不如管状腺癌时常见。导管内乳头状黏液瘤（intraductal papillary mucinous tumors）可因胰管梗阻而引起急性胰腺炎或胰功能障碍症状。

## 诊断

胰管癌的鉴别诊断包括可以实体性肿块在胰内出现的病变，特别是急性或慢性（更常见）胰腺炎（第 145 章）。壶腹癌（ampullary carcinoma）和远端胆管癌（distal cholangiocarcinoma）也可以胆道梗阻和黄疸出现（第 158 章）。单由非介入性影像检查，可能很难鉴别囊性肿瘤与非肿瘤性胰假囊肿（pancreatic pseudocysts），如果是孤立性囊肿性损害，无胰腺炎危险因素如酒精中毒、腹部外伤及急或慢性胰腺炎或胆道病史，就应想到肿瘤的可能。

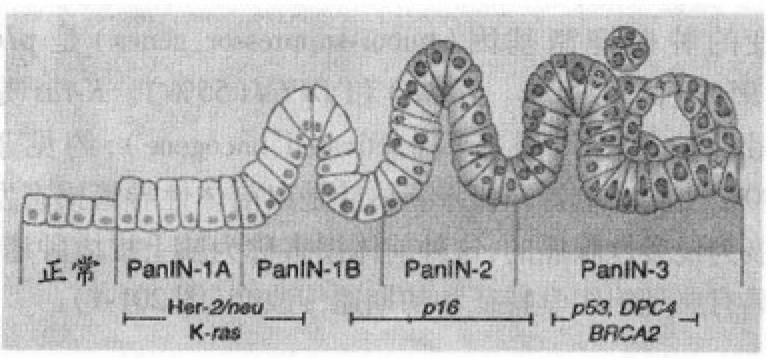



**图 201-1** 胰腺癌发展模型。正常腺管上皮通过一系列组织学界定的前体细胞（PanINs）发展为侵袭性癌（从左到右）。早期为 Her-2/*neu* 超量表达和 *K-ras* 基因点突变，中期为 *p16* 基因灭活，较后期为 *p53*，*DPC4* 和 *BRCA2* 灭活。（由 Hruban RH，Goggins M，Parsons J，Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. Clin Cancer Res，2000，6：2969－2972.）

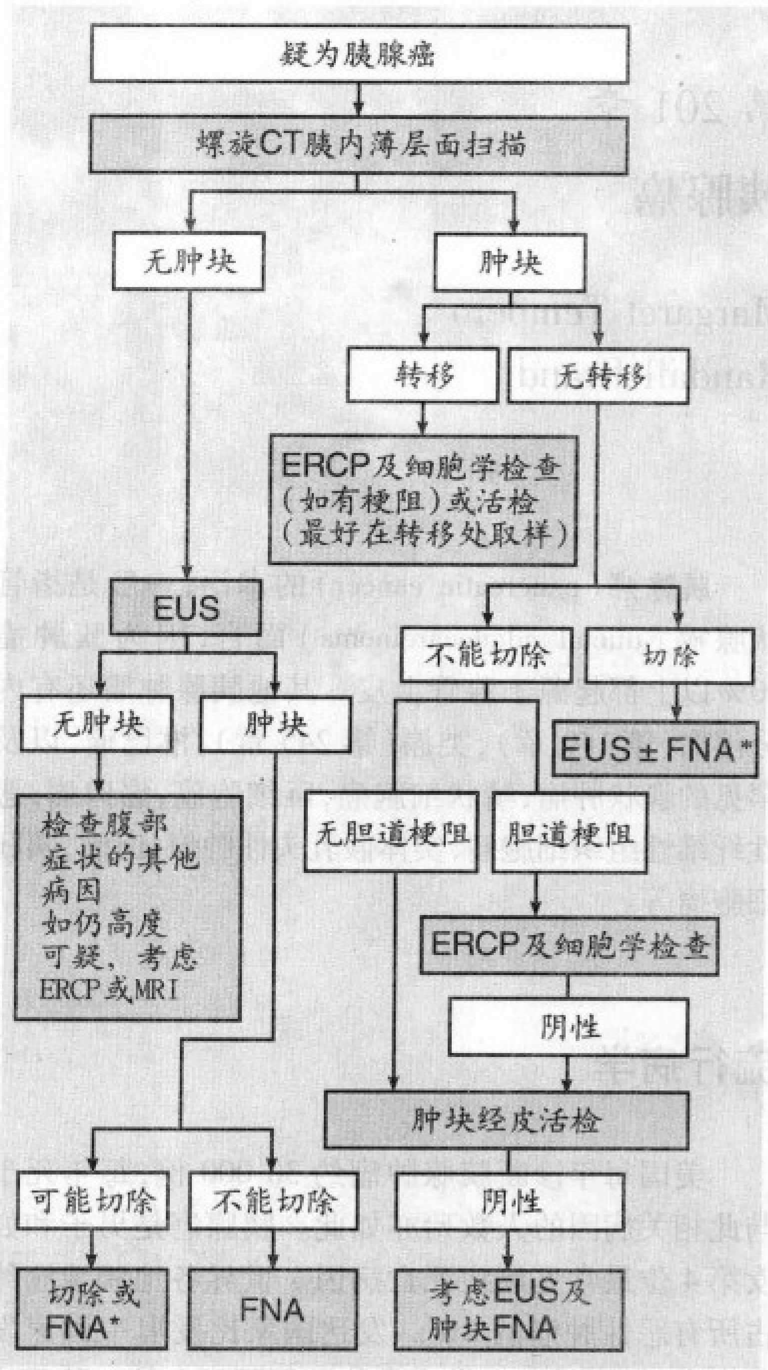



**图 201-2** 胰腺癌诊断途径。 * 手术时发现不能切除时，应在术中作细针抽吸活检（FNA）。CT＝计算机体层摄影；ERCP＝内镜逆行性胆胰管造影；EUS＝内镜超声检查；MRI＝磁共振成像。

对疑为胰肿瘤的病例，影像检查以螺旋 CT 为佳，对胰的切面要薄（图 201-2）。CT 扫描能提供血管受累和转移的重要信息，对能否切除的评估准确率约 90%。CT 扫描尚有可疑的病例，内镜超声（endoscopic ultrasonography）可能有助。如检查显示病变有可能切除，即可直接安排手术。虽然在 CT 或内镜超声指引下也能作细针抽吸活检，但多数病例都无需在

手术前求得明确诊断。促结缔组织性反应(desmoplastic reaction)虽是胰管状腺癌的特征,但活检也能出现假阴性结果。以梗阻性黄疸和胆管炎出现的病人,应由内镜逆行性胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)或经肝胆管造影(transhepatic cholangiography)在胆管中暂时安置塑料支架(plastic stent)。腹腔镜检查可以了解是否已有腹膜和肝表面转移。CT扫描显示局部蔓延或有转移发生而定为不能切除的病例,应在原发或转移处再做细针抽吸活检,以资确诊。

肿瘤标志的临床意义有限(第189章)。CA19-9是与循环中黏蛋白相关的涎酸化Lewis[a]抗原,也是胰病时应用最多的标志物,对胰腺癌诊断的特异性和敏感性,决定于取舍水平(cutoff level),最常用的水平是37 U/mL,敏感性81%~85%,特异性81%~90%。但是这种测试不能代替组织学诊断,不能区分可切除和不可切除性病变。

上述放射线检查,也能用于其他胰肿瘤。内镜超声及细针抽吸可用于囊性损害的检查,常能得到CT不能察觉的资料,取得的囊液还可用于肿瘤标志物水平、淀粉酶含量、黏度和细胞学检查。确定损害是单纯囊肿(应想到假囊肿)还是囊性肿瘤的重要性,亦不待言。

## 治疗和预后

如无转移,一切胰腺癌的初期治疗都首选手术切除。应选择在常做胰切除术的医疗中心做此手术,因为手术数量多,经验丰富,能使手术转归更好。胰腺管癌术前可以考虑放疗和化疗,但是这种作法仍未列为常规内容。

如果腹腔和肠系膜上动脉周围脂肪层面清晰可见,肠系膜和门静脉血流通畅,则可考虑肿瘤是可切除的。成功切除后,常以5-氟尿嘧啶(5-FU)作为期2年的辅助化疗,但吉西他宾(gemcitabine)作为备选药也在研究中;放射则未必比单用5-FU更能增添任何疗效。[1]一般说来,成功切除后继以辅助性化疗,2年存活率约20%。

手术也有重要姑息作用。探查时发现肿瘤已不能切除的病例,根据临床情况实施的胆道或胃改道术,也能使病人受惠。手术中施行的化学性内脏神经切除术(chemical splanchnicectomy),能为病人解除顽固性疼痛。

病变未能局部切除的患者,一般以化疗和放射联合治疗,再继以另加的化疗。最常用的是5-FU+放疗,但吉西他宾也在研究中。这些病人的中位存活期是10~12月。

已有转移的病例,吉西他宾比5-FU为优。[2]转移病例以单药化疗的,中位存活期为5~6月。晚期病例关键是要作好止痛和局部并发症的治疗。胆道梗阻可以手术处理,或安置塑料或可张支架。麻醉性止痛剂(第29章)和姑息疗法(第3章)是治疗的主体。

囊性肿瘤大多都应考虑手术切除。胰的恶性囊性肿瘤手术切除后长期存活率在70%以上,目前不主张再做辅助治疗。

## 今后展望

胰腺癌今后的发展方向是侧重于高危个体的鉴定,探索早期发现和优化治疗。作用于酪氨酸激酶受体、下游信号传导及肿瘤相关性血管生成和侵袭的药物,也在积极研究中。

### A级论证文献


1. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: A randomised controlled trial. Lancet 2001;358:1576-1585.
可切除胰腺癌的辅助性化放化疗与化疗的随机对照试验,本文证明放化疗未必能比单用化疗收效更好。

2. Burris H, Moore M, Anderson J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: A randomized trial. J Clin Oncol, 1997, 15: 2403-2413.
随机试验证明:晚期胰腺癌病人以吉西他宾为一线治疗药物,可使病人存活率及临床效益皆有提高。

## 推荐阅读

DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology, 1999, 117:1464 - 1484.
本文是美国胃肠病学会(AGA)临床及实用经济委员会就胰导管状腺癌的流行病学、诊断和治疗提出的正式建议。

Neoptolemos JP, Cunningham D, Friess H, et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: Historical and current perspectives. Ann Oncol, 2003, 14:675 - 692.
胰腺癌辅助疗法的历史回顾和当前观点,重点评介化疗选项。

Rocha Lima CM, Centeno B. Update on pancreatic cancer. Curr Opin Oncol, 2002, 14:424 - 430.
有关胰腺癌的综述。

(王贵才 译;朱美珍,袁梅琴 校)

# 第202章

# 肝肿瘤

Michael Fallon

肝肿瘤相对少见,但发现则日渐增多,这是由于经常进行腹部影像检查,意外发现占位性病变而获悉的。最好是结合肿瘤发现时的临床情况,考虑诊断是否可靠(表202-1)。良性肿瘤常为意外发现,或以肿块效应(mass effect)的局部症状出现,可受性别和口服避孕药的影响。肝原发性恶性肿瘤常在已知慢性肝病的基础上发生,可能伴有肝功能的破坏。转移性肝肿瘤则最常见于已确诊胃肠道、肺或乳腺等肝外原发肿瘤的病人。

## 肝良性肿瘤

### 血管瘤

血管瘤(hemangioma)是血管腔扩张所致,通常直径<4 cm,这是肝脏最常见的良性肿瘤,无恶变趋势。尸检研究发现此瘤的流行率为2% ~7%。由于激素影响,女性发生较多,瘤体可能也较大。多数肝血管瘤病人皆无症状,一般都是偶然发现的。如有症状,腹痛可能反映瘤内出血或血栓形成,或为对肝纤维囊(Glisson囊)的牵张所致。靠近肝表面的血管瘤破裂,可能发生腹腔积血(hemoperitoneum),但这样的并发症极为罕见,预防性切除实无必要。血管瘤甚大的病人,偶可发生弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation;第179章),血中纤维蛋白原和血小板皆减少(Kasabach-Merritt综合征)。影像技术可见典型改变,揭示肝内占位病变为一肝血管瘤。超声检查(US)常能见到高度局限的回波损害,造影剂强化动态CT扫描时,造影剂注射后,早期可见外周强化,以后则为均匀一致的影像。磁共振成像(MRI)时,T2加权可见信号强度均匀增高的损害。但对直径1.5 cm以上病性,锝-99m-标记人红细胞扫描是特异性最高的检查方法。血管瘤一般无需特异治疗,如有症状或发生并发症,可行手术切除或肝动脉结扎。

### 肝腺瘤

肝腺瘤(hepatic adenoma)是正常肝内由外观正常的肝细胞增生形成的,这些细胞排列成索或板,但无门管区(portal tracts)。发生率估计约4/1000。腺瘤发生与口服避孕剂相关性至为强烈,患者90%皆为生育年龄妇女,在服用雌激素期间发生。应用促合成类固醇的男子和含铁血黄素沉着症(hemosiderosis)及I型糖原病(glycogen storage disease)患者偶亦发生腺瘤。肿瘤大小不一,通常只有一个,常在肝右叶。患者常感右上腹部饱满或疼痛,因此意外发现的情况较少。肿瘤破裂导致腹腔积血,亦可以剧烈腹痛和低容量性休克出现。这种并发症妊娠期尤为常见,发病率和死亡率皆可甚高。恶变则似不像过去认为的那样多,特别是刺激因素已被清除后。口服避孕剂的生育年龄妇女应想到此症。联合影像检查对诊断甚有帮助:US可见高回波损害;CT和MRI可见一实体肿瘤,有时有出血或坏死区;硫胶体扫描(sulfur colloid scanning)则因肿瘤内无Kupffer细胞而出现充盈缺损。如临床和放射检查所见皆符合肝腺瘤,应停止口服避孕剂,改用其他节育方法,防止妊娠。位于肝纤维囊下、破裂风险较大的病性,准备妊娠的妇女以及诊断尚未肯定的患者,应考虑手术切除。其他病例皆可在6 ~12月时间内,通过系列影像检查进行监护,以肯定肿瘤未再增大,或停服避孕剂后肿瘤即已消失。

### 局灶性结节性增生

局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia)是一

表 202-1

良性和恶性肝肿瘤的部分特征

| 肿瘤 | 病人/危险因素 | 诊断 | 治疗 |
|---|---|---|---|
| **良性** | | | |
| 血管瘤 | 健康,意外发现 | 红细胞标记扫描 | 观察;如有症状切除 |
| 腺瘤 | 青年妇女,口服避孕剂 | US/CT;硫胶体扫描:损害不摄取 | 停服避孕剂;考虑切除 |
| 局灶性结节性增生 | 中年妇女,±口服避孕剂 | US/CT;硫胶体扫描:60%摄取增加 | 停服避孕剂,观察 |
| 局灶性脂肪浸润 | 肥胖,糖尿病,皮质类固醇,酒精,体重改变,全胃肠道外营养 | US/CT;硫胶体扫描:摄取均匀 | 观察 |
| **恶性** | | | |
| 肝细胞癌 | 肝硬化,慢性病毒性肝炎 | US/三相 CT;甲胎蛋白;活检 | 切除,局部切除,肝移植 |
| 纤维板层型 | 青年健康妇女,无危险因素 | 同上 | 同上 |
| 胆管癌 | 硬化性胆管炎,东方胆管病 | US/CT/胆管造影;癌胚抗原/CA 19-9 | 切除,胆管引流,化疗或放疗 |
| 转移性 | 肝外恶性瘤(胃肠、乳腺、肺) | US/CT,活检 | 切除(结肠癌),治疗内在肿瘤 |
| 血管肉瘤 | 氯乙烯、钍造影剂、砷接触史 | US/CT/血管造影 | 切除 |

CT=计算机体层摄影;US=超声检查。

种罕见的肝伪瘤(hepatic pseudotumor),可能是肝内错构瘤性改变(hamartomatous change)引起的。典型表现为有一中心瘢痕和向外辐射的纤维化条索,外为肝细胞板,并有血管和胆管可见。这种损害亦以女性较多,常在 20~50 岁间意外发现。与口服避孕剂无肯定联系,但雌激素对局灶性结节性增生确有滋养作用。损害一般都是孤立性的,直径<5 cm,常在肝右叶。约 10%病人反映有症状,一般为腹痛或右上腹部肿块。腹腔积血罕见。US、CT 及 MRI 皆能发现局灶性结节性增生,如能见到典型的中心瘢痕,诊断即可肯定。硫胶体扫描约 60%局灶性结节性增生损害可见 Kupffer 细胞摄取增加,据此即可与腺瘤区分。由于局灶性结节性增生似无恶变趋势,故如无症状可先行观察,手术干预应只限于有症状或损害正在增大以及诊断尚未肯定的病例。

### 良性囊性肿物

肝的囊肿性损害有先天亦有获得性。肝囊肿多为孤立性、特发性,成年出现的多发性囊肿,则为一常染色体显性遗传病,肾亦受累。特发性肝囊肿常无症状,偶亦可致右上腹痛、腹部膨满和腹胀。并发症甚少,如自发性出血、破裂、感染等。症状和并发症皆以遗传性多囊综合征(inherited polycystic syndrome)时较为常见。

### 其他良性肿瘤

成人还有一些其他罕见良性肝损害报道,起于胆管上皮(腺瘤)、血管内皮(血管内皮瘤〈hemangioendothelioma〉、淋巴管瘤)和间充质细胞(脂肪瘤、平滑肌瘤〈leiomyomas〉)。其他由影像检查发现的病性,应与肝中真正肿瘤鉴别,如局灶性脂肪浸润和炎症性伪肿瘤等。

## 肝恶性肿瘤

### 肝细胞癌

#### 定义

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)即肝癌(hepatoma),是肝细胞恶变发生的上皮肿瘤,为肝脏最常见的原发性恶性肿瘤,临床观察常为慢性肝病和肝硬化的并发症,尤与乙肝病毒(HBV)和丙肝病毒(HCV)的慢性病毒感染有关。由于肝癌早期甚难发现,故预后不良。

#### 流行病学

肝细胞癌是世界各地死于癌症的主要原因,撒哈拉以南非洲、东南亚、日本和朝鲜等地尤为常见,发生率与慢性乙肝病毒感染的流行情况相关,每年每 10 万人中约达 500 例。美国肝癌不多见,年发生率每 10 万人约 1~2 例,常与饮酒(第 155 章)、遗传性血色病(第 225 章)及乙肝等肝病有关。主要见于男子,男女之比为 2~4:1。发病风险与年龄有关,西方

国家常在年届50~70岁时发生。但在撒哈拉以南非洲和东南亚地区,肝癌发生更早,可能与乙肝病毒的垂直传播有关。有一种罕见类型的纤维板层性肝癌(fibrolamellar hepatoma),见于原无肝病的青年患者,因常能成功切除,故预后甚佳。

## 发生机制

肝细胞癌一般是在肝硬化基础上发生的,偶亦见于无肝病者。成人由乙肝和丙肝病毒感染以及血色病所致肝病,肝癌发生风险最高。肝硬化的再生小结中细胞增生,DNA合成增多,由此即可造成重排失误,调节蛋白功能失常。慢性HBV感染可能诱发肝癌,是因为HBV DNA整合部位可能发生在控制细胞周期的人类基因组内,致使肿瘤抑制基因(tumor suppressor genes)破坏,癌基因(oncogenes)活化。HBV基因产物亦可使癌基因反式激活(transactivation)。环境因素亦与肝癌的发生有关。这方面了解最多的是误食曲霉(*Aspergillus* molds)所产黄曲霉毒素(aflatoxins)(特别是黄曲霉毒素$B_1$),花生及谷物常被此物污染。黄曲霉毒素引起的突变,干扰*P*53肿瘤抑制基因功能。其他在肝癌发生中可能起到重要作用的因素还有特洛斯特(二氧化钍,Thorotrast)(上世纪30~40年代用于血管造影的放射性核素)、促合成类固醇和雌激素以及血吸虫(第402章)、华支睾吸虫(第403章)、棘球蚴(第403章)和后支睾吸虫(第403章)等寄生虫感染。

## 临床表现

肝癌的典型征象是:肝硬化病人出现腹痛,腹部有肿物触及,有时伴有体质性症状。近来由筛检和放射检查时意外发现的肿瘤日见渐多。其他症候还有发热、早饱、纳差、肝大、腹水、下肢浮肿、黄疸、肝动脉血流杂音及摩擦音等。很多症候都能与肝硬化发生混淆,但肝硬化病人如突发失代偿或出现血性腹水,即须考虑肝癌。肝癌侵入或压迫胆管亦可引起梗阻性黄疸,还可引起胆管出血。肝癌侵入血管组织,可致门静脉或肝静脉血栓形成。伴随的癌旁综合征(paraneoplastic syndrome)包括红细胞增多(第176章)、血小板增多(第180章)、血糖减低(第243章)、高胆固醇血症(第211章)、血钙增高(第260章)、血中纤维蛋白原失常(dysfibrinogenemia;第178章)、冷沉纤维蛋白原血症(cryofibrinogenemia;第196章)、迟发性皮肤卟啉病(porphyria cutanea tarda;第223章)以及肥大性骨关节病(hypertrophic osteoarthropathy;第188章)等。转移常至局部淋巴结和肺。

## 诊断

常规实验室检查一般反映基础性慢性肝病的改变。肿瘤浸润可使碱性磷酸酶增高。甲胎蛋白(α-Fetoprotein)为胎儿期产生的一种$\alpha_1$-球蛋白,此时又由恶性肝细胞产生,用于肝癌的筛检,可以提示诊断。约60%~80%病人皆见增高,增高水平部分取决于肿瘤大小。肝硬化病人如有肝肿物,而甲胎蛋白(AFP)在400~500 ng/mL以上,实际即可确诊为癌。肝硬化病人甲胎蛋白>20 ng/mL,诊断肝癌的敏感性为39%~64%,特异性64%~91%。但肝脏炎症性再生时期,AFP水平亦可增高,故活动性肝炎时AFP诊断肝癌的特异性较低。其他肿瘤标志还有去γ-羧基凝血酶原(des-γ-carboxy prothrombin)、血浆尿激酶样纤溶酶原活化剂(plasma urokinase-like plasminogen activator)、α-L-岩藻糖苷酶(α-L-fucosidase)和转钴胺素I(transcobalamine I)(纤维板层型肝癌病人)。有助于诊断的影像技术如US、CT(特别是三相CT)和MRI。US一般显示为高回波性损害。动态CT造影则可见损害的早期弥漫性增强并迅速解除,以后出现的低密度影像相当于周围的肝实质。T1加权MRI可见信号增高、减低和相当于外周实质的等强信号。T2加权的典型改变是损害内信号强度的嵌合型改变。肝硬化病人如AFP增高,并有典型肝肿块,可能即无需再做细针穿刺活检以事确诊,但如肿瘤标志物未见增高,或诊断尚难肯定,则进行组织学诊断也是合理的。

## 预防和筛查

由于肝癌一旦发生,即难根治,因此预防肝癌已成为人们关注的焦点,特别是有关病毒性肝病的预防。预防性对策的价值已为研究所证实,如台湾推行的新生儿乙肝疫苗接种计划,就已收到明显效果,它使儿童阶段肝癌的发生率明显下降。[●] 又如干扰素(interferon)治疗丙型肝炎肝硬化,也已证明可使肝癌的发生风险减低,即使这种治疗并未达到病毒学清除的境界。[●] 这些结果可能促使预防措施在今后3~5年中的进一步发展。对肝硬化病人也在加强筛查和监测工作,希望在尚可治疗的较早期,及时发现恶变损害。研究提示较小肿瘤是能通过监测发现的,此举

似以慢性病毒性肝病高流行区收获和效果最高,但美国尚未就此作过对照性筛查,对这种监测方案的必要性认识亦未一致。通常是以 US 和 AFP 测定进行监测,每6月一次;有治疗条件,发现病损即可考虑治疗的高龄病人,如此监测也是合理的。

## 治疗

肝癌预后不良,与肿瘤大小、残余肝功能及肝外病变有关。已有症状而不能切除的病变,2年存活率已不到5%。可供选择的治疗方法有切除、移植、肝动脉化学栓塞(hepatic arterial chemoembolization)、瘤内注射乙醇、射频消融(radiofrequency ablation)等。全身性化疗及放疗作用有限。具体选用何法治疗,只能因人制宜,因为没有一种单项疗法堪称首选。肝移植则应限于肿瘤小、无肝外病变而肝功能储备甚差的病人。

# 血管肉瘤

血管肉瘤(angiosarcoma)是极为罕见的肝脏恶性内皮肿瘤,与接触氯乙烯(vinyl chloride)、钍造影剂和砷剂有关。一般以腹痛和右上腹部触及肿块出现,但亦有进行性肝衰竭和急性腹腔积血的记载。诊断时常已转移(一般至肺和骨)。US 和 CT 常能见到明显的异质性单个或多发性肝肿块,结合有关临床情况,即可诊断。血管造影可见典型红色和外周增强,中心则为血管减少区。治疗为手术切除,但常难如愿,因为诊断时常已至晚期。放射及化疗皆无效验。患者大多于确诊后6月内死亡。

# 肝脏其他原发性恶性肿瘤

成人肝脏其他罕见肿瘤还有鳞状细胞癌(一般发生于先天性囊肿)、胚性肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肉瘤、胆管囊腺癌(biliary cystadenocarcinoma)、黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma)、恶性杆状肿瘤(malignant rhabdoid tumor)及癌肉瘤(carcinosarcoma)等。这些肿瘤的症状和体征,皆与其他较常见肝恶性肿瘤相似。诊断一般都在检查时针刺活检或于切除时作出。

## 转移性肿瘤

转移瘤是美国最常见的肝脏恶性肝瘤。转移到肝的原发瘤,最常见的是胃肠(结肠、胃、胰、食管、肝外胆管癌)、肺和乳腺肿瘤。其他能转移至肝的实体

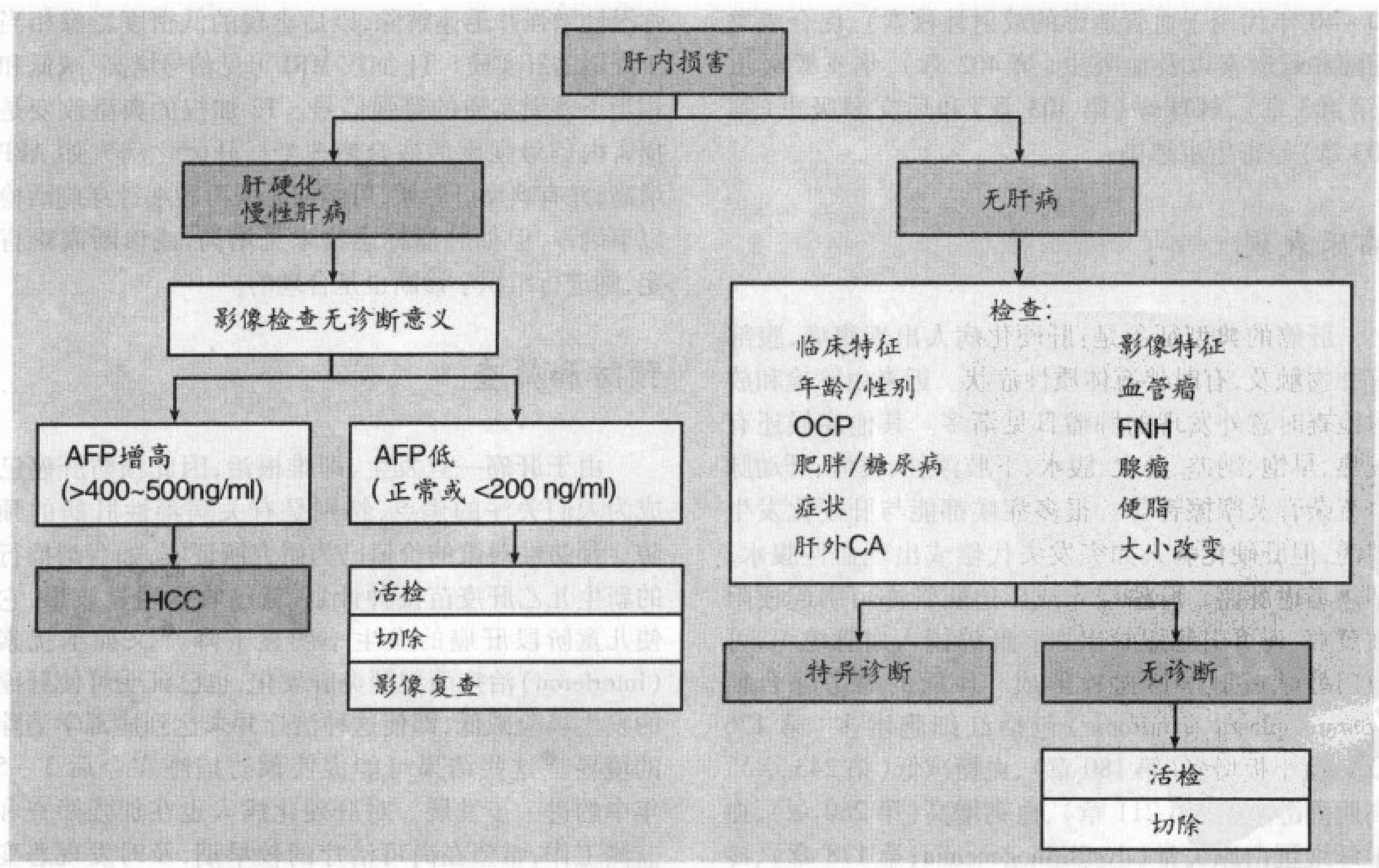



图 202-1 肝内占位病变的诊断途径。AFP = α-胎蛋白;CA = 癌;FNH = 局灶性结节性增生;HCC = 肝细胞癌;OCP = 口服避孕药。

瘤还有神经内分泌肿瘤、膀胱癌、骨髓瘤和肾细胞癌。肝脏也可成为淋巴瘤和恶性组织细胞病(malignant histocytosis)的结外受累部位。

转移瘤一般是在已知肝外有恶性损害存在的情况下发生的,通常在发现肝转移前即已疑及该病。有时转移瘤以肝脏广泛受累的情况出现,迅速引起进行性肝功能失常而使诊断难以确定。一旦发现转移瘤,预后即甚可悲,确诊后平均生存时间6月。经过挑选的病例,可对孤立性转移进行切除,特别是来自结肠直肠腺癌的转移。未能切除的病例,可做系统化疗,具体方案当视原发肿瘤源出何处而定。

## 肝内占位病变的诊断途径

肝脏占位病变(space-occupying lesions)的诊断途径,须视发现该病变时的临床情况和病变的放射线征而定(图202-1,表202-1)。有些病例在考虑介入性检查前,不妨先观察一段时间,并每隔12~16周复查影像检查,确定病变是否还在增大。如诊断不能肯定,发生并发症或有恶性可能,应做活检及切除。

肝病变确定后,主要须考虑病人有无肝硬化或慢性肝病的基础,特别是与慢性病毒感染、遗传性血色病及饮酒等有关的情况。如果临床、生化或放射线检查证实有肝硬化存在,而该病变又无良性病变时的诊断性影像特征,则肝癌的可能性增加。如血清AFP水平明显增高(>400~500 ng/mL),实际上已可诊断肝癌,接下来的问题就是如何根据病人当前的临床情况,安排适当治疗。如AFP无诊断意义,可做活检、切除或反复影像复查观察一段时间(特别注意小的或难以到达的病变)。

如无内在慢性肝病证据,则可由病人年龄和性别、现有症状、是否口服避孕药、是否肥胖或有糖尿病以及肝外恶性病史等临床特征,引导诊断。特异性影像改变及其他放射检查所见,可为良性损害如血管瘤、局灶性结节性增生、局灶性脂肪浸润和腺瘤的确诊以及是否需要切除等,提供可靠依据。如放射检查无诊断价值,或病变增大,或有进行性症状发生,或主要考虑腺瘤或转移性病变,则以活检或切除为宜。

### A级论证文献

❶Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis Bvaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med, 1997, 336: 1855 - 1859.
台湾普遍性乙肝疫苗接种与儿童肝细胞癌发生率的专题研究报道。

❷Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. Lancet, 1995, 346: 1051 - 1055.
干扰素-α治疗对慢性活动性丙型肝炎及肝硬化病人肝癌发生率影响的随机试验。

### 推荐阅读

DiBiseeglie AM(ed). Liver tumors. Clin Liver Dis, 2001, 5: 1 - 283.
深入学习肝肿瘤的优秀综述。

El-Serag HB, Mason AC. The rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med, 1999, 340: 745 - 750.
分析美国近20年来肝癌发生率的增高态势。

Federle MP, Brancatelli G. Imaging of benign hepatic masses. Semin Liver Dis, 2001, 21: 237 - 249.
良性肝肿物的具体和实用检查法,侧重于与恶性损害的鉴别和当前影像检查技术的评介。

Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastasis: A multicentre randomised trial. Lancet, 2003, 361: 368 - 373.
多中心随机试验证明:肝内动脉和静脉灌注5-氟尿嘧啶及亚叶酸治疗结肠直肠癌的肝转移并无优越性。

(王贤才,郭累甫 译;曾汉英,袁梅琴,张礼清 校)

# 第 203 章
# 肾、膀胱、输尿管和肾盂肿瘤

Nicholas J. Vogelzang

## 肾细胞癌

### 定义

发生在肾的肿瘤,包括不同类别的肾实质肿瘤。典型的肾细胞癌(renal cell carcinoma)通常称为**透明细胞癌**(clear cell carcinoma)或**肾上腺样瘤**(hypernephroma),约占成人肾癌的 80%。其余都是其他组织亚型(表 203-1),或起源于肾集合管、肾盂和输尿管内衬的移行上皮("肾盂和输尿管癌"节)。

### 流行病学

每年新诊断的肾细胞癌约 30 000 例,每年死于此癌的约 12 000 人。过去几十年中,肾细胞癌的发生率一直在稳定增加,部分是由于 CT 扫描运用的增多,使得肿瘤更早被发现。男女之比约 2 ~3:1,美国黑人发生率最高,非洲和太平洋岛民中发生率低。除遗传性病例中的遗传素质外,散发性肾细胞癌的危险因素尚未充分明了。肥胖,高血压,抽烟,服用镇痛剂和利尿剂等,都被认为与肾细胞癌的发生有关,多水果和低脂肪膳食据称有保护作用。原有某些肾脏病变如多囊病(第 127 章)、马蹄肾和以血液透析治疗的肾衰竭等病人,肾细胞癌似较常见。

### 病理生物学

肾细胞癌以散发性最常见,但已发现 4 种遗传形式(表 203-2),其中最典型的是与 von Hippel-Lindau 病(VHL)有关的,它是一种常染色体显性综合征,肾细胞癌是从良性肾囊肿基础上发生的(第 127 章,第 459 章)。每 36 000 名活婴分娩中,约有 1 例 VHL 病,他们中间,发生肾细胞癌的约 28% ~45%。与良性囊肿性 VHL 相关的肿瘤,也能发生在脊柱、脑、眼、胰、内耳和肾上腺等处。有些 VHL 宗族还能发生嗜铬细胞瘤(第 241 章)。

标定在 3 号染色体的 VHL 基因,有 3 个外显子(exons)。野生型 VHL 蛋白是泛素连接酶(ubiquitin ligase),可使缺氧诱导因子 - α(HIF-α)降解,后者是一种转录因子,调节很多与血管生成及细胞生长有关的基因,如血管内皮生长因子(VEGF),Glut-1,血小板生长因子等。VHL 基因突变使该蛋白受到不同程度影响,形成阻抑复合物,致使 HIF-α 超量表达,下游 VEGF 和其他蛋白上调,促使肾细胞癌产生新的血管。约 70% 散发性明细胞性肾癌患者有 VHL 突变。其他类型的家族性肾细胞癌还有遗传性乳头和非乳头状肾细胞癌以及遗传性肾瘤细胞瘤(hereditary renal oncocytoma)。

除了遗传性肿瘤中见到的染色体改变外,散发性肾细胞癌病人中还有几种遗传改变报道,如 *ras* 和 *myc* 癌基因活化,*bcl-2* 抗凋亡蛋白(antipoptotic protein)超量表达等。此外,在肾细胞癌中还已发现表皮生长因子和转化生长因子-α(TGF-α)水平增高。

**表 203-1**

**成人肾癌分类**

| 组织学 | 病例百分数 |
|---|---|
| 明细胞性肾细胞癌 | 75% ~80% |
| 乳头性肾细胞癌 | 10% |
| 嫌色性肾癌 | 5% |
| 肾瘤细胞瘤 | 3% |
| 集合管癌 | 2% |
| 输尿管和肾盂移行细胞癌 | 5% |

仿 Zambrano NR, Lubensky IA, Merino MY, et al. Histopathology and molecular genetics of renal tumors: Toward unification of a classification system. J Urol, 1999, 162: 1246 – 1258.

**表 203-2**

**遗传性肾细胞癌的染色体改变**

| 疾病 | 染色体改变 | 受累基因 |
|---|---|---|
| von Hippel-Lindau 病 | -3p | *VHL* |
| 遗传性乳头性 RCC | +7q | *c-met* |
| 遗传性非乳头性 RCC | t(3;6),t(3;8);t(3;11) | 待定 |
| 遗传性肾瘤细胞瘤 | t(5;11),t(9;11),-1,-Y | Birt-Hogg-Dube(BHD) |

RCC=肾细胞癌。

几乎所有肾细胞癌都起于肾小管上皮,可分为5种组织亚型:约80%为透明细胞型,源于近端肾小管上皮细胞,由于胞内聚集糖原和脂类,使胞质出现空泡而如排空状。乳头状肾癌约占所有肾癌的10%,镜下特征为胞质嗜色,核小居中而有重合,常以多灶性小病变出现,如为局限性,预后甚好。嫌色性(chromophobic)肾细胞癌源于皮质集合管,常为低度和低活性肿瘤,由多角细胞构成,胞质发白而有网质。集合管肿瘤(Bellini 管瘤)源于髓质集合管,常取侵袭性经过;此瘤在有镰状细胞特征(第171章)的美国黑人青年中发生较多。肾瘤细胞瘤是低度肿瘤,很少发生转移。透明细胞癌的肉瘤样变种组织学表现常为高度恶性,中位生存期只有6.6月,而非肉瘤性肾癌是19月。

## 临床表现

肾细胞癌因病程隐匿,临床表现不一,而有"内科医师肿瘤"(internist tumor)之称。有胁腹痛、腹部肿块和血尿等经典三联征的,不到10%,而以轻度贫血、血尿和疼痛为最常见的表现症状(表203-3)。还可能有一些非特异性体质症状,如消瘦,疲困,食欲不振等。造影检查的增多,往往是由于其他内科病做造影检查时而被意外发现的。约45%肾癌病人以局限性肿瘤前来就诊,25%为晚期局限性病变。约30%病例诊断时已有远处转移。最常见的转移部位是肺,骨,软组织,肝和中枢神经系统等处。

肾细胞癌病人有时发生癌旁综合征(paraneoplastic syndrome),特别是肿瘤分泌甲状旁腺激素相关肽而引起的血钙增高(第187章)。其他肾细胞癌相关症候还有红细胞增多(erythrocytosis)(由于异位红细胞生成素的产生),高血压,淀粉样变性(amyloidosis)等。Stauffer 综合征(白细胞增多、肿瘤未累

**表 203-3**

**肾细胞癌的症状和体征**

| 症状和体征 | 病例百分数 |
|---|---|
| 经典性三联征 | 9% |
| 血尿 | 59% |
| 胁腹或腹部肿块 | 45% |
| 疼痛 | 41% |
| 疲惫 | 33% |
| 体重减轻 | 28% |
| 贫血 | 21% |
| 高血压 | 20% |
| 发热 | 7% |
| 红细胞增多 | 3% |
| 血钙增高 | 3% |
| 淀粉样变性 | 3% |
| 神经病 | 3% |

仿 Skinner DG, Calvin RB, Vermillion CD, et al. Diagnosis nd treatment of renal cell carcinoma. Cancer, 1971, 28:1165-1177.

及肝而有肝功能失常)是罕见而很独特的症候,肾切除后常能消失。

## 诊断

超声和CT扫描常能区分良性损害(如肾囊肿和血管瘤)与恶性肿瘤,无需再做活检。CT扫描在确定局部淋巴结是否受累上亦极精确。磁共振成像(MRI)能对原发肿瘤及其血管组织提供优质影像,用于手术前计划安排,评估腔静脉血栓形成之有无。所有疑已转移的病例,检查须包括常规化学测定,全血

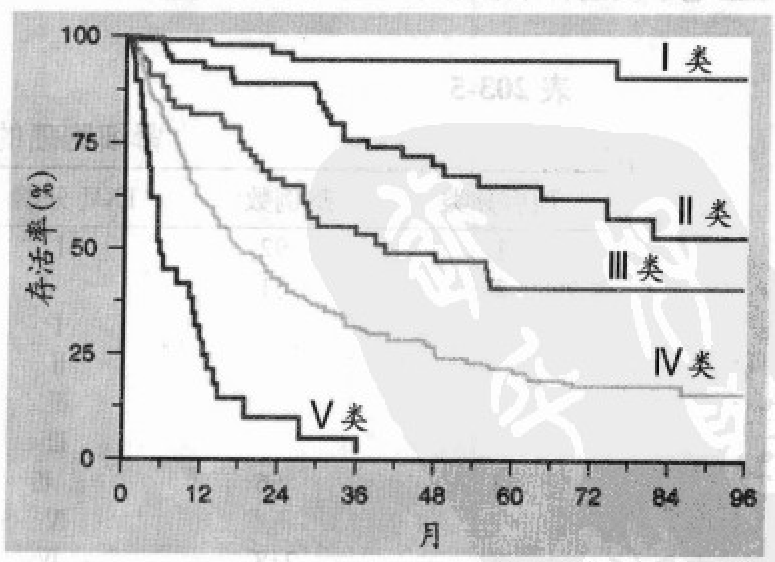



**图 203-1** 肾细胞癌按 UCLA 综合分期系统分类的 Kaplan-Meier 存活率分析。(仿 Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2002, 20:4559-4566.)

**表 203-4**

**肾细胞癌的 TNM 分期**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **原发肿瘤(T)** | | | |
| TX | 从未作过病理检查的原发肿瘤 | | |
| T0 | 无原发肿瘤证据 | | |
| T1 | 肿瘤局限于肾,最大直径 <7.0 cm | | |
| T2 | 肿瘤局限于肾,最大直径 >7.0 cm | | |
| T3a | 肿瘤波及肾周围组织,但尚在肾筋膜内 | | |
| T3b | 肿瘤波及肾静脉或膈下腔静脉 | | |
| T3c | 肿瘤波及腔静脉并已蔓延至膈上 | | |
| T4 | 肿瘤已侵入周邻组织 | | |
| **淋巴结受累(N)** | | | |
| NX[①] | 未达最低要求 | | |
| N0 | 局部淋巴结无受累迹象 | | |
| N1 | 同侧单个淋巴结受累 | | |
| N2 | 转移到 1 个以上局部淋巴结 | | |
| **远处转移(M)** | | | |
| MX | 未检 | | |
| M0 | 无(已知)远处转移 | | |
| M1 | 远处转移 | | |
| **分期类别** | | | |
| Ⅰ期 | T1 | N0 | M0 |
| Ⅱ期 | T2 | N0 | M0 |
| Ⅲ期 | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0,N1 | M0 |
| | T4 | N0,N1 | M0 |
| Ⅳ期 | 任何 T | N2 | M0 |
| | 任何 T | 任何 N | M1 |

①原书为 TX,似误。 ——译者。

细胞计数,骨扫描,以及胸、腹和盆腔 CT 扫描等项。但正电子发射体层摄影(PET)不是常规项目。

TNM(肿瘤,淋巴结,转移)分期系统(表 203-4)是常规分类方法。另一分期系统是根据 TNM 分期、肿瘤分级(度)和病人一般状况评分(performance status)分为 5 个不同风险类别(图 203-1)。1 类酷似无症状的 TNM1 期病人,单由手术治疗,即能长期生存。2 类是混合性,患者有 1 个以上预后不良因素,但未转移。3,4,5 类是已有转移,而肿瘤分级和一般状况评分不同。

## 治疗

### 局限性病变

完整切除肾筋膜(Gerota 筋膜)及其内容物,是局限性肾细胞癌的首选疗法。同侧肾上腺常亦同时切除。如肿瘤已发展侵入下腔静脉(Ⅲ期病变),还须切除瘤栓(tumor thrombus)和或部分腔静脉。是否清扫局部淋巴结则尚有争议。

保留肾单位或部分肾切除术可以开放手术亦可在腹腔镜下完成,是肾功能障碍、单肾及小肿瘤病人的适用选项。腹腔镜下肾切除术(laparoscopic nephrectomy)尤其适用于素称健康而有转移的病例,可使中位存活时间稍有延长。

肾细胞癌对放射有相对抗性,并能伤及周邻重要脏器。立体定向放射手术(stereotatic radiosurgery)是可用于不适合手术病例的实验疗法。干扰素(IFN)的辅助性免疫疗法不能提高局限性晚期病变的总存活率,辅助化疗亦未发现有何功效。

**表 203-5**

**肾细胞癌的 UCLA 分期系统**

| 预后分类 | 病例数 | TNM 分期 | 肿瘤分级 | 一般状况评分 | 5 年存活率 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 92 | Ⅰ | 1,2 | 0 | 94% |
| 2 | 81 | Ⅰ | 1,2 | ≥1 | 67% |
| | | Ⅰ | 3,4 | 任何 | |
| | | Ⅱ | 任何 | 任何 | |
| | | Ⅲ | 任何 | 0 | |
| | | Ⅲ | 1 | ≥1 | |
| 3 | 56 | Ⅲ | 2~4 | ≥1 | 39% |
| | | Ⅳ | 1,2 | 0 | |
| 4 | 218 | Ⅳ | 3,4 | 0 | 23% |
| | | | 1~3 | ≥1 | |
| 5 | 30 | Ⅳ | 4 | ≥1 | 0% |

TNM = 肿瘤,淋巴结,转移;UCLA = 加州大学洛杉矶分校。

仿 Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. J Clin Oncol, 2001;19,1649-1657.

### 转移性病变

约30%肾细胞癌以远处转移出现,手术切除的局限性病变中,约20%~30%病例最终以转移复发。胞毒性化疗的总有效率不过10%,以选用5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、氟尿苷(floxuridine)和卡培他宾(capecitabine)化疗较好。

大剂量白介素(IL)-2静脉输注的免疫调节疗法治疗转移性肾细胞癌,有效率15%~20%。其中约半数完全有效。长期随访证明:完全有效者大多都能保持长期无病存活,可能已获治愈。大剂量IL-2因有低血压、肺水肿、心脑缺血、肾衰竭和胃肠道出血等毒性反应,现已试用小剂量IL-2皮下注射,虽亦不无毒性(发热发冷、疲惫、厌食等),但要轻得多。不过大剂量IL-2疗法的总体和完全有效率明显高于小剂量IL-2疗法,存活率也更高。

IFN-α单品治疗肾细胞癌,总有效率10%~15%,IFN-α比醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)口服疗法好。[1]单用IFN-α,疗效相当于长春碱(vinblastine)+IFN-α,而比单用长春碱时明显为优(15月与8月之差)。单用IL-2与IL-2+IFN的联合疗法亦相当。

非骨髓整肃性同种干细胞移植(nonmyeloablative allogenic stem cell transplantation;第166章)后转移性肾细胞癌长期退化的情况已有报道,可能是植入同种T细胞产生的移植物抗肿瘤效应。但是这种治疗毒性很大,主要是由于严重的移植物抗宿主病,而其疗效尚需由进一步研究证实。沙利度胺(thalidomide)也许是由于它的抗血管生成作用,治疗肿瘤的有效率约2%~10%,病情稳定率约20%~30%。抗血管内皮生长因子抗体贝伐单抗(bevacizumab)的疗效,已为小规模随机试验所证实。[2]

晚期并发症如骨转移所致疼痛和局部肿瘤所致血尿。照射可用于局部症状的姑息性治疗。姑息性肾切除术如术前佐以免疫疗法,可使症状缓解,存活率提高。[3]疗效的获得,可能是由于肿瘤负荷的减低,故全身性转移量不大,一般状况评分良好,术后适合进行免疫疗法的病例,应考虑做此治疗。少数只有一个或数个转移的病人,如手术似已使病变尽去,约25%~50%病例可望获得5年存活率。

### 预后

早期肾细胞癌病人做根治性肾切除术后,5年存活率可望达到60%~70%。Ⅲ期病例的5年存活率即锐减至20%~40%。转移性病变的预后甚差,能活到5年的只有3%~10%。虽然如此,患者在最后死于此症前,有时仍可在相当时期内保持病情的稳定性。

### 展望

肾细胞癌是肿瘤免疫学的模型系统,研究内容包括以树突细胞为基础的肿瘤疫苗,以及以血管生成和生长因子受体为作用靶的生物疗法等。

## 膀胱癌

### 定义

90%以上尿路上皮的移行细胞癌(transitional cell carcinoma)都发生在膀胱。其余10%在肾盂(8%)或输尿管与尿路上2/3处(2%)。不同部位的移行细胞癌,自然病史都相似,倾向于多灶性损害,复发率高。

### 流行病学

膀胱癌(bladder cancer)在男性中是居第4位的最常见癌症,女性排位第10。美国每年约有新病例56 000例,约12 000人死于此症。白人中诊断较多,但男女比在各种群都约为3:1。膀胱癌与年俱增,诊断时的中位年龄是70岁。膀胱癌的发生率正在下降,每年总下降率几达1%,拉美人中下降幅度更大(每年4.4%)。膀胱癌所致死亡率也明显减低,过去25年中,男子每年约减低0.8%,但女性中死亡率尚无明显改变。美国黑人男性膀胱癌发生率比白人男性低,但死亡率却较高。

膀胱癌的发生,与接触外界各种致癌物的时间长短密切相关。抽烟是西方发生膀胱癌的主要原因,烟民发生膀胱癌的风险约为常人的10倍(第14章,第186章,第190章),戒烟后风险虽可减低,但10年内仍可保持较高水平。染料、橡胶和制革业接触的芳香胺,即与膀胱癌的发生关系密切。膀胱慢性感染特别是埃及血吸虫(*Schistosoma haematobium*;第402章)感染,与膀胱鳞状细胞癌有关。其他危险因素还有高脂膳食,盆腔外束照射(external beam radiation),药物如环磷酰胺,非那西丁,萘氮芥(chlornaphazine)等。

## 病理生物学

膀胱癌的特点是始发瘤虽被适当控制，局部仍常复发，也许是由于长期接触致癌物，使得整个尿路上皮都陷于遗传失稳（genetic instability）状态。但复发究竟是独立的肿瘤发生，还是从原来瘤细胞克隆衍生来的，仍有争议。

9号染色体缺失是最常见的染色体改变，被认为是肿瘤发生的早期改变，而染色体3，8，11，18缺失，则常与高度病变有关。其他遗传改变如*ras*癌基因，表皮生长因子基因超量表达等，也是膀胱癌常见的。*p53*（17p）或*RB*（13q24）突变或缺失，约见于50%膀胱癌，肿瘤抑制的丧失，与预后不良有关，估计是尿路上皮遗传失稳造成的。

西方膀胱肿瘤90%以上都是移行细胞癌，可按分化程度分为低度（G1）、中度（G2）和高度（G3）。约3%病例为纯鳞状细胞癌，与膀胱慢性感染高度相关。腺癌（adenocarcinoma）约占膀胱肿瘤的2%～3%，一般发生在膀胱圆顶（dome）（脐尿管癌，urachal carcinoma），或尿道周围组织。淋巴瘤（lymphoma）和黑色素瘤（melanoma）偶亦见于膀胱。有移行细胞并有鳞癌或腺癌特征的混合组织型肿瘤，亦常见到，因与移行细胞癌表现相似，故应按其变种治疗。

膀胱原位癌（carcinoma in situ）是一特殊病种，常以膀胱上皮弥漫性红斑出现，常与原发性外生性肿瘤相关。原位癌一般都认为是侵袭性肿瘤的前体，如不治疗，至少50%将在5年内发展为侵袭性病变。

## 临床表现

主要临床症状是无痛性血尿（painless hematuria），肉眼或镜下血尿不一。特点是全程血尿，表明血液来自膀胱或其以上部位，而不是尿道。患者可因输尿管梗阻而诉胁腹疼痛，或因膀胱肿物而感下腹疼痛。侵袭性病变及原位癌对膀胱的刺激，表现为尿频、尿急及尿痛或排尿困难（dysuria）。查体常无著变，特别是病变浅表者。晚期病例偶以疲惫、消瘦、纳差而来就诊。全程血尿病人中，约15%最终诊断为膀胱癌。虽然常规筛查镜下血尿，能提高对早期膀胱癌的检出率，但这种早期诊断并未带来病人寿命的延长。

## 诊断

无痛性血尿病人的诊断检查，应由CT扫描开始，以确定或排除膀胱以上部位有无肿瘤（第110章）。尿细胞学检查（urine cytology）虽有助于确诊，但它不能确定肿瘤所在部位。成人原因不明性血尿，应做软杆膀胱镜检查（flexible cystoscopy），这是诊断膀胱癌的最重要单项检查，局麻下，即可在门诊简便、快捷完成。如发现膀胱肿瘤或可疑病变，即应以电切镜（resectoscope）经尿道切除肿瘤，并在全麻下从下方肌层取样活检，整个膀胱内都应切实窥查无遗，特别是尿道近端和膀胱颈部。肿瘤所在部位须予记录，以利今后随访。弥漫性红斑区也应活检，因可能为原位癌。疑为侵袭性病变时，应在膀胱镜检查前或后，全麻下做双手检查（双合诊，bimanual examination），因为膀胱如已固定常难切除。

作出侵袭性病变的诊断后，就须由进一步放射线检查，包括胸、腹和盆腔的CT扫描，以了解有无局部和远处转移。在检查颅底和膀胱圆顶部肿瘤，以及肿瘤是否已侵入膀胱周围脂肪、前列腺、精囊上，MRI更为敏感。但在确定肿瘤侵袭范围和评估局部淋巴结受累上，没有一种非介入性检查技术是完全可靠的，仍有约30%病例是临床估计不足的。

膀胱癌最常用的分期系统是美国膀胱癌联合委员会提出的（表203-6）。诊断时70%以上膀胱癌都是低度乳头状瘤，只限于黏膜（Ta病）或只侵入黏膜下层（T1病）。即使完全切除，50%～70%病例不出5年仍将在膀胱或尿路其他部位复发。这些浅表肿瘤中，只有5%～20%以后发展到侵入肌层。膀胱癌病人中，约20%就诊时至少已侵入固有肌层（T2病）。这些肿瘤几乎都是高度的，能发展至局部和远处转移。一旦确定有淋巴结或远处转移，如不系统治疗转归即甚不祥，5年存活率甚低。

## 治疗

### 浅表病变

浅层膀胱癌的常规初期治疗是以膀胱镜经尿道完全切除，以后3月一次软杆膀胱镜复查有无复发。单个低度乳头状损害（Ta）发展至侵入肌层的概率很低，治疗只需手术切除。但术后须注意随访，包括膀胱镜和尿细胞学检查，以及必要时经尿道切除，至少最初5年中，以上随访须3～6月一次。这些低度Ta肿瘤，很少须做膀胱内治疗。但对T1、多次复发或高度Ta、多灶肿瘤、大型原发肿瘤等，则应考虑卡介杆菌（bacillus Calmette-Guerin）（卡介苗，BCG）膀胱内辅

表 203-6

膀胱癌的分期系统

| **原发肿瘤(T)** | |
|---|---|
| TX | 原发肿瘤未能评估 |
| T0 | 无原发肿瘤证据 |
| Ta | 非侵袭性乳头癌 |
| Tis | 原位癌:平癌 |
| T1 | 肿瘤侵入固有层 |
| T2 | 肿瘤侵入肌层 |
| T2a | 肿瘤侵入肌肉浅层 |
| T2b | 肿瘤侵入肌肉深层(外半) |
| T3 | 肿瘤侵入膀胱周围脂肪 |
| T3a | 微观侵入 |
| T3b | 宏观侵入(肉眼可见) |
| T4 | 肿瘤侵入前列腺,子宫,阴道,盆腔壁或腹壁 |
| T4a | 肿瘤侵入前列腺,子宫,阴道 |
| T4b | 肿瘤侵入盆腔或腹壁 |
| **淋巴结受累(N)** | |
| NX | 局部淋巴结未能评估 |
| N0 | 无局部淋巴结受累 |
| N1 | 单个淋巴结转移,最大直径 <2 cm |
| N2 | 单个淋巴结转移,最大直径 >2 cm 而 <5 cm;或多个淋巴结转移,但最大直径不一 >5 cm |
| N3 | 淋巴结转移,最大直径 >5 cm |
| **远处转移(M)** | |
| MX | 远处转移未能评估 |
| M0 | 无远处转移 |
| M1 | 远处转移 |
| **分期类别** | |
| 0a | Ta,N0,M0 |
| 0is | Tis,N0,M0 |
| Ⅰ | T1,N0,M0 |
| Ⅱ | T2,N0,M0 T3a,N0,M0 |
| Ⅲ | T3b,N0,M0 T4a,N0,M0 |
| Ⅳ | T4b,N0,M0 |
| | 任何 T,N1,M0 |
| | 任何 T,N2,M0 |
| | 任何 T,N3,M0 |
| | 任何 T,任何 N,M1 |

助治疗,可使约 75% 原位癌治愈,肿瘤复发明显减少,无进展存活率提高,癌症相关死亡率减低。●膀胱内卡介苗治疗的副作用有膀胱炎、流感样症状,免疫抑制病人因卡介苗播散酿成致死性脓毒症者亦偶有之。卡介苗治疗无效的病例,美国食品药品管理局(FDA)已批准伐洛比星(valrubicin)化疗。

膀胱镜活检已侵入肌层的病例,根治性膀胱切除术(radical cystectomy)时约半数病例已发展至膀胱外。肿瘤侵入肌肉,但未超出肌层以外(Ⅱ期-T2a/b,表 203-6)时,死于膀胱癌的约 20% ~50%;如已波及膀胱周围脂肪(T3),约 40% ~80% 病例将死于膀胱癌转移;如病变已波及淋巴结,死于癌症的将达 70% ~90%。但病变波及的确切程度,只有根治性膀胱切除术后才能肯定。美国的常规疗法是根治性膀胱切除术,但很多其他国家的常规疗法是外囊照射,剂量用到 6800 ~ 7200 cGy(病变持续存在或复发时做补救性膀胱切除)。无论以何法治疗,加用化疗(氨甲蝶呤〈methotrexate〉,顺铂〈cisplatin〉,长春碱〈vinblastine〉,必要时阿霉素〈Adriamycin〉)可使 5 年存活率提高 5% ~15%。●

根治性膀胱切除术男子是切除膀胱、前列腺和尿道近端,女性须切除子宫、卵巢和部分阴道。尿路改道一般是以一段结肠或小肠作内贮器,再与腹壁(尿液由此流入病人所带导管)或尿道吻合。并发症包括低氯性酸中毒(hypochloremic acidosis),草酸盐结石,尿道狭窄,复发性尿路感染,夜间尿失禁,新膀胱癌症等。另一备择疗法是,一切可见膀胱癌都在膀胱镜下严加切除,继以化疗和照射;此法治疗的存活率亦相似,但可使 60% ~70% 病例保存膀胱。

### 转移性病变

已有转移或局部病变初治后系统复发的膀胱癌,主要以化学治疗,可用铂剂,紫杉烷(taxanes),长春花生物碱(vinca alkaloids),蒽环类(anthracyclines),抗代谢药(如氨甲蝶呤,吉西他宾〈gemcitabine〉)等药。膀胱癌转移、一般状况评分很差的病人,中位生存期 6 月,但一般状况评分好的病人,中位生存期可达 14 ~36⁺月,视转移波及范围而定。纯鳞癌和腺癌化疗收效甚差。

### 预后

浅层膀胱癌在正确手术治疗、监护和膀胱内治疗处置下,长期生存的预后极佳。局部晚期病例,一系列案例分析证明 T2 及 T3a 病人的 5 年存活率为 50% ~80%,T3b 病人为 37% ~61%。一旦发生转移,治愈率即大为减低,已有远处转移的病例能活到 5 年后的不到 10%,局部淋巴结受累的病人,也只有 20% 能活到 5 年后。

## 肾盂和输尿管癌

约 10% 移行细胞癌发生在输尿管和肾盂,美国

每年新诊断的病例约500例。这些肿瘤都酷似膀胱的移行细胞癌。患者常以无痛性血尿出现，肿瘤位置一般是由静脉注射肾盂造影（intravenous pyelogram）最先确定的。CT扫描、骨扫描和MRI则可对原发瘤波及范围和远处转移作出评估。

局限性肿瘤以肾输尿管切除术（nephroureterectomy）治疗，长期生存率极佳。已不能手术的局部晚期病例或有远处转移的病例，可以M-VAC或其相当药物进行系统化疗。5年生存期与已有转移的膀胱癌相似。

## A级论证文献


❶Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomized controlled trial. Lancet, 1999, 353: 14 - 17.
干扰素-α治疗转移性肾癌总有效率10% ~15%，疗效优于醋酸甲羟孕酮。本文是肾癌协作组的早期随机试验报道。

❷Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth foctor antibody, for metastatic cancer. N Engl J Med, 2003, 349: 427 - 434.
抗血管内皮生长因子抗体贝伐单抗治疗转移癌的随机试验，证明收效甚佳。

❸Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. N Engl J Med, 2001, 345: 1655 - 1659.
肾切除术后继以干扰素α-2b治疗转移性肾癌，在症状缓解和存活率上都比单用干扰素α-2b治疗为优。

❹Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Ncoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally bladder cancer. N Engl J Med, 2003, 349: 859 - 866.
新辅助化疗+膀胱切除术治疗局部晚期膀胱癌比单独膀胱切除术收效明显为好。

❺Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: A 10-year follow-up. J Urol, 1992, 147: 1020 - 1023.
卡介苗治疗浅层膀胱癌的10年随访报道。


## 推荐阅读


Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal cell carinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem cell transplantation. N Engl J Med, 2000, 343: 750 - 758.
常规免疫疗法无效的转移性肾细胞癌，非骨髓整肃性末梢血同种干细胞移植后，有些病例得以持久消失。

Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, et al. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
专著：《生殖泌尿系统肿瘤学综合教科书》。


（王贤才 译；朱美珍，袁梅琴 校）

# 第204章
# 乳腺癌与乳腺良性结节的鉴别诊断

Hyman B. Muss

## 流行病学与统计学

乳腺癌(breast cancer)是美国妇女最常见的肿瘤。美国每年诊断乳腺癌200 000例,约40 000人死于乳腺癌。妇女有生之年,将有12.5%的人患乳腺癌(每8名妇女中即有1人患此癌),在所有女性癌瘤中约占31%,也是女性继肺癌后居第二位的癌症主要死因。男子乳腺癌约占所有新病例的1%,在自然病史上,与女性乳腺癌相似。乳腺癌发生率还在缓慢增长,死亡率则正在减低。原因可能是多方面的,包括乳房照相筛查的广泛应用,手术和放射疗法的改进,以及全身性辅助治疗的应用等。

估计全世界每年新诊断乳腺癌约近100万例,但不同国家中,乳腺癌的发生率和死亡率,相差很大。一般说来,富裕的西方国家发生率最高,发展中国家发生最低。这里种族因素虽然可能起到一定作用,但是不同国家间乳腺癌发生率的不同,社会人口学和膳食因素包括人均收入、营养状态和膳食成分等,可能影响更大。

## 发生机制和危险因素

乳腺癌病因虽仍未详,但已发现很多危险因素(表204-1)。乳腺癌发生率随着年龄的增长而剧增;美国患乳腺癌的妇女,50%以上都超过60岁;随着人口老化,患乳腺癌的老年妇女人数也在急剧增多。有几种危险因素如月经初潮年龄小和绝经年龄大,也是女子一生经历月经周期次数的间接反映;周期次数增多,发生可使乳腺腺管组织增生的DNA损害的机会也较大,因此发生能直接导致乳腺癌的突变风险也会增加。西方特别是美国生活方式,可因已知危险因素发生概率的增加而更易诱发女子乳腺癌。西方文化特征如月经初潮年龄小,绝经年龄大,生育年龄迟或未生育,肥胖加重,静坐少动的生活方式,更多应用激素替代疗法等。环境污染(二氯二苯三氯乙烷即"滴滴涕"〈DDT〉、多氯联二苯〈PCB〉等)可能增加乳腺癌发生风险,但迄今尚未证实它们与乳腺癌增多之间确有内在联系。

现有资料提示:乳腺癌风险,与成年期膳食中饱和脂肪以及维生素A、C、E的摄入无关。但膳食成分可能有重要影响:摄入豆类蛋白多,植物雌激素样化合物(植物雌激素,phytoestrogens)含量丰富的群体,激素相关性癌症如乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌等

**表204-1**

**乳腺癌的危险因素**

| 危险因素 | 相对风险 |
|---|---|
| 任何良性乳腺病 | 1.5 |
| 绝经后激素替代疗法(雌激素±孕激素) | 1.5 |
| 增生性乳腺病无异型改变 | 2.0 |
| 月经初潮<12岁 | 1.1~1.9 |
| 中度饮酒(每日饮酒2~3杯) | 1.1~1.9 |
| 绝经时>55岁 | 1.1~1.9 |
| 骨密质增加 | 1.1~1.9 |
| 静坐生活方式缺少运动 | 1.1~1.9 |
| 头胎生育年龄>30岁或未生育 | 2.0~4.0 |
| 一级血亲有乳腺癌 | 2.0~4.0 |
| 绝经后发胖 | 2.0~4.0 |
| 社会经济地位高 | 2.0~4.0 |
| 个人有子宫内膜或卵巢癌史 | 2.0~4.0 |
| 胸部明显放射史 | 2.0~4.0 |
| 乳房摄影时乳腺密度增高 | 2.0~4.0 |
| 高龄 | >4.0 |
| 乳腺癌(原位或侵袭性)个人史 | >4.0 |
| 增生性乳腺病并有异型改变 | >4.0 |
| 两位一级血亲患乳腺癌 | 5.0 |
| 非典型增生和一级血亲患乳腺癌 | 10.0 |

的发生率较低。饮酒也与乳腺癌有关:每天饮酒数次的妇女,比不饮酒者发病风险中度增加。口服避孕剂对乳腺癌的风险甚微或无。绝经后曾做激素替代疗法5年以上的妇女,发生乳腺癌的风险约为未做此疗法者的1.5倍,以雌激素-孕激素联合替代的,比单用雌激素替代的风险高。较瘦的妇女绝经后接受激素替代疗法的,发生乳腺癌的风险最大。曾因Hodgkin病而作过胸部照射治疗的妇女,发生乳腺癌的风险至少是常人的2~4倍,有生之年累计风险是30%~40%。

20%乳腺癌妇女有阳性家族史,所有乳腺癌病人中,约5%~10%表现为明显的常染色体显性遗传。这些病人大多都有*BRCA 1*或*BRCA 2*基因突变(表204-2)。男性和女性都能携带*BRCA 1*和*BRCA 2*基因,并向子女传递。特异性遗传改变似与种族特征有关。如德系犹太妇女(Ashkenazi Jewish women)携带的*BRCA 1*和*BRCA 2*,95%都是3种特异性突变。Li-Fraumeni综合征是*p53*基因异常的一种罕见病变,患者乳腺癌、脑瘤、肉瘤和白血病的发生率很高。Cowden综合征和*PTEN*基因种系异常的病人,有生之年患乳腺癌的风险是30%~50%。有毛细血管扩张性共济失调(ataxia telangiectasia)性状(有一个ATM基因异常;第205章)的病人,发生风险增加。

*BRCA 1*和*BRCA 2*遗传试剂现已有商品供应(第185章)。年龄较轻时发生乳腺癌、一级血亲中有乳腺癌或卵巢癌家族史(第205章)以及已知为*BRCA1/BRCA 2*突变者血亲的妇女,都应考虑遗传测试。遗传

**表204-2**

***BRCA 1*和*BRCA 2*基因特征**

| 特征 | *BRCA 1* | *BRCA 2* |
|---|---|---|
| 染色体位置 | 17 | 13 |
| 所有乳腺癌中百分数 | <5% | <5% |
| 占遗传性乳腺癌百分数 | 20%~40% | 10%~30% |
| 群体频率(美国) | | |
| 一般 | 1/345 | ? |
| 德系犹太人 | 1/40 | ~1/40 |
| 终生患癌风险 | | |
| 乳腺癌 | 56%~85% | 56%~85% |
| 第二原发乳腺癌 | ~60% | ~60% |
| 卵巢癌 | 15%~45% | 10%~20% |
| 男性乳腺癌 | 低 | 6% |
| 家族中其他癌 | 结肠<br>前列腺 | 前列腺<br>喉<br>胰<br>胃<br>黑色素瘤 |

测试不正常的妇女,都应做遗传咨询(第36章)。除了与测试有关的社会心理问题外,还有保险覆盖(险种类别)和潜在的职业歧视等问题,有待解决。

带有*BRCA 1*和*BRCA 2*基因的妇女,应如何处置,尚有争议。预防性乳腺切除术可使这些人的患癌概率消除90%以上,但乳腺切除术也不可能清除所有乳腺组织。也有人主张完成生育任务后做预防性卵巢切除术,亦可使发生卵巢癌的概率大为减低。但此举亦难完全解决问题,因为腹腔中胚性上皮组织仍有可能成为卵巢癌的发生处。这些病人切除卵巢后,也能使发生乳腺癌的风险减低。他莫昔芬(tamoxifen)可使*BRCA 2*突变病人的乳腺癌风险减低,但对*BRCA 1*突变者似无功效。

## 筛检和预防

40~74岁妇女每年常规进行筛检性乳房X线照相(mammography),可使死于乳腺癌的概率减少10%~20%。40~49岁妇女是否应做筛检性乳房X线照相,尚有争议,但是一些质量良好的研究资料证明此举约可使死于乳腺癌的风险减低15%。约15%~25%可被触及的乳腺癌,乳房X线照相时未能显影,这种现象在绝经前妇女和乳房质地密实的妇女中最为常见。应用激素替代疗法的绝经后妇女,乳房X线照相的特异性和敏感性也减低。美国预防工作专家组(USPTF)指出有相当证据(B级)证明:40~69岁妇女每12~33月做一次乳房X线摄影,可使乳腺癌所致死亡率明显减低(第11章)。因此USPTF建议40岁以上妇女应考虑每1~2年做一次筛检性乳房X线摄影。70岁以上妇女的筛检性乳房X线摄影尚未由临床试验作过严格考察,但USPTF仍主张健康状况良好的70岁以上妇女作此筛检。更新的影像技术,包括数码乳房X线摄影、乳房磁共振成像(MRI)、塞斯米比(sestamibi)核素成像、高分辨度超声成像等,也在临床试用,但尚无一种证明确比乳房X线照相的常规筛检更为优越。

专业人员体检,也应列为筛检项目之一。乳房自检的作用仍有争议。近来中国妇女的一份大规模随机试验证明自检在减低乳腺癌死亡率上无何影响。虽然如此,仍有相当数量的乳房癌性肿块是自检首先发现的。美国癌症学会提出的筛检建议见表204-3,这些建议包括每年乳房X线照相和乳房自检,应成为乳腺癌筛检的指导原则。

对有强烈乳腺癌家族史的妇女,多数专家都主张她们进行筛检的年龄,应比家族中患乳腺癌最年轻成员再下降5~10岁,但也无需提早到25岁以前,带有*BRCA 1*或*BRCA 2*突变的妇女,乳房X线照相应从25岁时开始,但也没有证据表明这样做能挽救多少生命。较新检查技术如腺管冲洗后,由腺管抽吸取样做细胞学检查,目前也在大规模临床试验的评估中。

乳腺癌预防仍是一个重大课题。据美国乳腺癌预防研究(P-1课题),13 388例高风险妇女随机分为他莫昔芬(20 mg/d)和安慰剂两组,研究结果现已发表:他莫昔芬使侵袭性和非侵袭性乳腺癌的风险都约减低50%,●各年龄组都能受惠于此药。另两项以类似方法进行但规模较小的随机试验,虽未发现他莫昔芬有何效益,但它们的人数都比P-1课题组小,选择条件也不相同。应向高风险妇女说明他莫昔芬可能获得的好处和风险,所有绝经前妇女,如5年内发生乳腺癌的风险>1.5%,他莫昔芬预防即属利大于弊。已经做过子宫切除术因而不存在发生子宫内膜癌风险的绝经后妇女,服用他莫昔芬的好处,比5年中发生侵袭性乳腺癌风险分别为1.5%,3.5%,6.0%的50~59岁,60~69岁,70~79岁的妇女还要大些。子宫完好的绝经后妇女服用他莫昔芬,也比5年中发生侵袭性乳腺癌风险分别为4.0%和7.0%的50~59岁和60~69岁妇女受惠更大。他莫昔芬和雷洛昔芬(raloxifen)在绝经后妇女中的预防比较试验,也在进行中。新维甲酸衍生物、环氧合酶-2抑制剂、植物化学制剂和芳香酶抑制剂等,也是可能具有预防作用的药物,有几种也在临床试验评估中。

绝经后发胖与乳腺癌发生风险增加强烈相关,也许与雌激素水平增高直接有关。保持正常即标准体重,可使风险减低。规律运动能使雌激素水平下降,亦可使乳腺癌风险减低。

**表204-3**

筛检建议(美国癌症协会)

| 年龄 | 检查 | 频度 |
|---|---|---|
| 20~39岁 | 乳房自检 | 每月 |
| | 临床乳房检查 | 3年一次 |
| 40岁以上 | 乳房自检 | 每月 |
| | 乳房X线照相 | 每年 |
| | 临床乳房检查 | 每年 |

## 诊断

### 症状和体征

乳腺癌一般最初是以肿块被触及,或为乳腺X线摄影异常而被发现,但也可能表现为乳头溢液、乳房皮肤改变或乳房疼痛。触及肿块,包括分立性质块和乳腺组织非对称性增厚,仍是乳腺癌最常见的证候,常由病人最先发现。乳头Paget病是腺癌的一种,累及皮肤和乳头及输乳窦(lactiferous sinuses),常以乳头皮肤的湿疹性损害出现,并常伴有脱皮和溢液。

乳头自发性血性或水性分泌物,常潜含乳腺恶性损害。但乳样分泌物几皆为良性病因。有清液或血性分泌物的病人,都应检查乳腺,并做乳房X线摄影。如皆正常,而分泌物局限于某一或几个腺管,境界明显,应对受累腺管做切除活检。血性分泌物常为腺管内乳头状瘤所致,腺管造影可能有助于这类病变的定位。近来乳腺管内镜检查(breast duct endoscopy)已被证明是确定这些损害所在部位的有效方法。

乳房痛是很多妇女的常见症状,据报道约见于10%乳腺癌病例。乳腺癌时的疼痛,通常都已有肿块触及,或乳房X线照相已有异常。绝经前妇女,乳房痛是月经来潮前的常见症状。这些病人如疼痛高度局限于乳房的某一特定部位,整个月经周期都感疼痛,则很可能是内在恶性损害所致。一切非周期性乳房痛病人,都须注意检查乳腺,并做两侧乳房X线摄影。如未见异常,痛区超声检查也有助于排除可能性不大的癌症。

少数病人的乳腺癌是以腋窝肿块出现,而体检、乳房X线照相及其他影像检查皆未发现任何乳腺损害(第210章)。这些病人的特征是腺癌累及腋淋巴结,但病史、体检及相应检查皆未发现其他原发病变。这类病人最好的处理方式是清扫腋淋巴结,同侧乳房放射治疗(乳腺切除则无必要,即使切除,也有约30%病例未能检出原发损害),并做适当全身性辅助治疗。这类病人的自然病程,可能稍优于淋巴结阳性并有乳腺损害触及的病人。

### 乳房肿块的评估

乳房肿块特别是绝经前青年妇女的乳房肿块,大多都是良性的,但是所有乳房肿块都须检查评估。一

位未绝经妇女如乳房内肿块小，又可能是囊肿，则可观察2～4周，等到下次月经期后，如肿块仍在，即应活检；绝经后妇女的一切肿块，都须立即检查。

乳房X线照相和超声检查，可能有助于肿块的界定，还能发现乳腺未受累组织中的异常改变，但一切持续存在的肿块都须活检，即使所有影像检查都是正常的，所有可被触及的乳腺癌中，多达15%～25%是不能由乳腺X线摄影发现的。可能为囊肿的病变，应考虑细针抽吸（fine needle aspiration）；抽出液体，肿块消失，治疗亦可完成。如囊肿液清晰，一般无需再做细胞学检查。现在中心活检（core biopsy）已取代细针穿刺抽吸，用于实体肿块的诊断，取得的组织样本较大，最重要的是常能对原位癌与侵袭性病变作出鉴别。由于这些病变的处理方式可极不同（原位病变无需腋窝清扫），故中心活检对治疗方案的拟定大有助益。持续存在的乳腺肿块，细针或中心活检阴性，仍应重复活检，最好是切除活检。

## 病理和预后因素

### 病理

乳腺癌中，约75%～85%为侵袭性病变，其余15%～25%是原位癌（carcinoma *in situ*）。侵袭性病变中，85%为浸润性腺管癌，5%～10%为浸润性小叶癌，5%～7%为髓样癌，黏液性或胶样癌3%，管状癌2%。分期相当的情况下，浸润性腺管和浸润性小叶癌预后相似，都比髓样癌更易发生转移。管状和胶样癌一般预后皆佳。组织学分度，对浸润性腺管癌的预后有重要影响，在分期相当的情况下，高度损害更易发生转移。少数病例（主要是绝经前妇女）最初是炎症性癌，这种病变几乎95%都有远处转移，临床特征为受累乳房半个以上发红或有红斑，病理特征为乳房真皮淋巴管区为肿瘤波及。

原位癌的特征是恶性细胞增生只限于乳腺腺管或小叶内，而未侵入间质组织。主要有两个亚型：腺管原位癌（DCIS）和小叶原位癌（LCIS），临床特征见表204-4。

侵袭性乳腺癌可能在原发病变生长早期即已发生转移，在远处转移灶中以隐匿的“微转移瘤”进行增生，经过约30次瘤细胞倍增，即能由临床发现（体积约达1 $cm^3$）。腋淋巴结不是转移的障壁，腋淋巴结受累数与发生局部区域性（locoregional）及远处转移风险直接相关。

### 预后因素

预后因素虽已鉴定很多，但在多元分析检测下，很少能对结局起到独立预测作用。主要预后因素仍然是：(1)侵袭性。DCIS及其他非侵袭性肿瘤预后极佳；(2)同侧腋窝淋巴受累数；(3)肿瘤大小。雌激素与孕酮受体表达对预后都只有边缘性意义，但在大多数病例系列中，原发病变有雌激素或孕酮受体的，存活率可望增加5%～10%。雌激素和孕酮受体现在也被认为是预测因素，帮助预测内分泌治疗可能收到的效果。既无雌激素亦无孕酮受体的乳腺癌，辅助性内分泌治疗即无何效益。

无论出于治疗还是预后目的，几乎所有病人都应做腋窝清扫，至少切除6个淋巴结。腋窝临床检查，与病理检查所见相关性不大。体检时同侧腋窝未触及淋巴结的病例，约40%病理检查发现已被肿瘤累

**表204-4**

**腺管性和小叶性原位癌的区别**

| 特征 | 小叶性原位癌 | 腺管性原位癌 |
|---|---|---|
| 年龄 | 较年轻 | 较年老 |
| 触及肿块 | 无 | 有时能 |
| 乳房X线照相 | 未能检出 | 细微钙化，肿块 |
| 常见症候 | 乳腺活检时意外发现 | 乳房X线照相时细微钙化或有乳腺肿块 |
| 两侧受累 | 常见 | 可能性不大 |
| 以后发生乳腺癌的风险和部位 | 一侧乳腺发生侵袭性乳腺癌的风险约25% | 损害初发部位；未受累乳房每年发生侵袭性乳腺癌的风险约0.5% |
| 预防 | 考虑他莫昔芬 | 如雌激素受体阳性考虑他莫昔芬 |
| 处理 | 每年乳房X线照相及乳腺检查 | 只作肿块切除或佐以乳腺照射；多灶性或大损害可作乳腺切除术 |

及,而已有腋淋巴结触及的病例,也有约40%病例病理检查未见肿瘤侵人。经过充分腋窝清扫,以后再由腋窝复发的风险极小(<5%)。

预后因素的主要用途是为淋巴结阴性乳腺癌妇女,预测远处转移的风险。对淋巴结阴性病例,肿瘤大小、雌激素和孕酮受体状态、组织学分级等,仍然是预后评估的关键指标。原发肿瘤的侵袭成分最大直径≤1 cm的,预后极佳,总体存活率在90%以上。分化不良的肿瘤,常做DNA合成期(S期)的乳腺癌细胞计数,S期细胞的百分数低的,预后较好。近来还对一些潜在的预测因素进行过研究。所有乳腺癌病例中,约20%有*HER-2/neu*(*c-erb*-b2)癌基因表达,有*HER*-2表达的病人,预后常较差,但是含蒽环类抗生素(anthracycline)的化学治疗或曲妥珠单抗(trastuzumab;Herceptin)可能更易收效。大多数预后和预测因素,都能以石蜡包埋组织的免疫组织化学法进行检查,临床医师可在主要治疗后,要求特定检测项目。

## 恶性病变的主要治疗

### 原位癌

大多数DCIS病人最好以肿块切除术(lumpectomy)(切除瘤块,切缘洁净)再加放疗的方法治疗,适选病例也可单以肿块切除术治疗。切除肿块必要时放疗,可以保存乳房,也是多数病人乐于接受的。目前对单独肿块切除后的复发预测依据,最重要的是肿瘤周围正常组织的清理程度。DCIS最近切缘在1 cm以上,这样的病人仅做肿块切除术,以后发生局部复发的约10%。无论原发病变大小如何,肿块切除后继以放疗,都能使乳腺复发风险减低,但由乳腺照射受惠的,主要是病变较大的病例。肿瘤最大直径>2.5 cm或邻近边缘或二者皆有和多灶性DCIS,可能以乳房切除术(mastectomy)治疗为佳。DCIS病人发生转移的,只有1%~3%,但对侧发生侵袭性乳腺癌的风险是每年约0.5%。腋淋巴结很少受累,故无需腋窝清扫。DCIS的预后虽比侵袭性乳腺癌好,但DCIS的主要疗法仍有争议,这类病人应由熟悉乳腺癌治疗的外科医师和放射肿瘤医师处置。

LCIS还不认为是恶性病变,而是提示以后发生乳腺癌风险增加的标志,此后患者终其一生,一侧乳房发生侵袭性导管癌的风险是25%。只有LCIS的病人,现在的处理是体检加每年乳房X线照相,不再手术及放射。他莫昔芬可使DCIS和LCIS病人同侧和对侧发生侵袭性乳腺癌的风险都减少50%。

### 侵袭性乳腺癌

肿瘤<5 cm的病例,最好是做肿块切除术,再对受累乳腺进行放疗。这样处理,效果与乳房切除术相同,存活率相似,而乳房得以保存。[2]肿块切除后继以乳房照射,可使同侧乳腺肿瘤复发(一般在肿块切除处复发)风险由40%减至10%以下,而不影响形象观瞻。[3]损害较大或已累及皮肤时,仍以乳房切除术为宜,但如术前先做化疗或内分泌治疗(雌激素受体阳性病人),肿瘤缩皱,多数患者仍可适用肿块切除加放疗。大乳腺癌及炎症性乳腺癌,最好是术前("新佐剂",neoadjuvant)化疗、乳房切除术和术后胸壁照射。侵袭性乳腺癌伴有DCIS的病人,可按侵袭性乳腺癌治疗。既有原位癌又有侵袭成分的病变,肿瘤大小按侵袭性病变的最大直径计算。

适合预防性(辅助)治疗的病例(见下文),几皆须做腋窝淋巴结清扫。但也有例外,即原发病变小(<5 mm)且分化好的病例,以及小型管状癌的病例。较新技术如"前哨淋巴结"(sentinel node)活检,可使多数病例无需再做广泛性腋淋巴结清扫。鉴定前哨淋巴结的方法是在原发损害周围注射蓝色染料或放射性同位素,或二者都注射。经此处理,前哨淋巴结即可见到(染为蓝色),或以γ探测器检测(放射性同位素),引流原发病变的首个(或首批)淋巴结即为前哨淋巴结。95%乳腺癌病例的前哨淋巴结都在同侧腋窝。前哨淋巴结组织学检查阴性的病例,腋窝发现组织学阳性淋巴结的概率不到5%。前哨淋巴结阳性病例,受肿瘤累及的淋巴结,60%只限前哨淋巴结,但应建议做腋淋巴结清扫,以对病变作出分期。前哨淋巴结活检须进行专门外科培训,很多医师仍认为是一门科研性技术。

手术前化疗即在对原发瘤进行确切治疗前,先做4~8个疗程的主动化疗,或以单项药物治疗,并不比术后预防复发的治疗更好。多达90%的病例经此处理,可使肿瘤退化,其中5%~10%病例无论临床还是病理检查都显示为肿瘤完全消退。近来的资料提示:在术前化疗中达到完全或接近完全消退的病例,比初期治疗后原发部位或淋巴结仍有明显残余病变的患者存活率高。这项观察提示术前化疗反应可能也是提示乳腺癌复发的一项预测因素。术前化疗的另一优点是它能使不适合做肿块切除术的大的原发

病变转变为能做肿块切除的较小的病变,从而可以保留乳房。雌激素或孕酮受体阳性病变的病例,近来资料提示:术前内分泌治疗在促使肿瘤缩皱上,可能也与化疗一样有效。

对乳腺癌诊断的心理调适往往是很困难的。大量资料提示:心理咨询和支持小组可以帮助病人更好地接受乳腺癌的现实,特别是在诊断后最初几年里。不仅如此,还有少数(不是所有)对照试验提示:这样的支持还能提高患者存活率。确诊后很快就应为病人提供精神支持。很多妇女可能希望通过讨论,对乳腺癌问题得到更多的了解。美国乳腺癌组织联合会(电话 1-800-719-9154;表 204-9)即能为关注乳腺癌的组织提供有关信息。

## 乳房重建

很多妇女由于乳房切除术而使自己失去自尊和体形,甚至发生性功能障碍和穿衣困难。乳房重建(breastreconstruction)就是帮助她们克服乳房切除后常有的心理损伤,解除她们的畸形感。现在已有几种重建乳房的方法,包括植入和利用自体组织为皮瓣等。植入法费用较低,一般也较易完成,皮瓣法则无需动用异物。乳房切除所遗缺陷较大时,以皮瓣法修复更为适宜。现在已有充分证据表明植入硅酮(silicone)不会使乳腺癌及结缔组织病变的风险增加。重建一般是在乳房切除后进行,但近来趋向于立即重建,即在乳房切除的同时实施。对侧乳房也常须手术,以求在大小和形态上与重建的乳房对称。乳房重建的美容效果虽佳,但仍远不如不切乳房,而做肿块切除术加乳房放疗。

**表 204-5**

**乳腺癌分期的 TNM 系统**

| | |
|---|---|
| **肿瘤大小——T**(最大直径) | |
| TX | 原发性肿瘤未能检出 |
| T0 | 无原发肿瘤迹象 |
| Tis | 原位癌:腺管内癌,小叶原位癌,乳头 Paget 病而无肿瘤 |
| T1 | 肿瘤最大直径≤2 cm |
| T2 | 肿瘤最大直径 >2 cm 但 <5 cm |
| T3 | 肿瘤最大直径 >5 cm |
| T4 | 任何大小的肿瘤,已直接累及胸壁* 或皮肤(包括炎症性癌) |
| **淋巴结受累——N**(淋巴结状况) | |
| NX | 局部淋巴结未能检出(如前已切除,未切除) |
| N0 | 组织学检查无局部淋巴结转移 |
| N1 | 转移到同侧 1~3 个腋淋巴结 |
| N2 | 转移到同侧 4~9 个腋淋巴结,或转移到乳内淋巴结而未累及腋淋巴结 |
| N3 | 转移到 10 个以上同侧乳内淋巴结,或转移到乳内淋巴结和腋淋巴结,同侧锁骨上淋巴结,或同侧锁骨下淋巴结 |
| **转移——M** | |
| M0 | 无远处转移迹象 |
| M1 | 远处转移 |

* 胸壁包括肋骨、肋间肌、前锯肌,但不包括胸肌。

由 Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Recision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:3628-3636.

**表 204-6**

**TNM 分期和存活率**

| 状况 | TNM 类别* | 10 年无复发率(未做全身性辅助疗法)% |
|---|---|---|
| 0 | Tis,N0,M0 | 98 |
| Ⅰ | T1,T0,M0 | 80(所有Ⅰ期病例) |
| | T≤1 cm | 90 |
| | T>1~2 cm | 80~90 |
| ⅡA | T0,N1,M0;T2,N0,M0 | 60~80 |
| ⅡA | T1,N1,M0 | 50~60 |
| ⅡB | T2,N1,M0 | 比上述ⅡA 差 5~10,决定于淋巴结 |
| ⅡB | T3,N0,M0 | 30~50 |
| ⅢA | T0 或 T1 或 T2,N2,M0;或 T3,N1 或 N2,M0 | 10~40 |
| ⅢB | T4,N0 或 N1 或 N2,M0 | 5~30 |
| ⅢC | 任何 T,N3,M0 | 15~20 |
| Ⅳ | 任何 T,任何 N,M1 | <5 |

* TNM 定义见表 204-5。

## 分期

完整病史与体检、全血细胞计数、生化测定以及胸部放射线检查等,是无症状乳腺癌手术前应作项目。如有骨痛、腹痛或其他症状,应按症状所在部位再做适当检查。凡由活检证实为乳腺癌的病例,都应做两侧乳房 X 线摄影,以追索病侧和对侧乳腺是否尚有其他病变。

乳腺癌分期是根据肿瘤大小、乳腺受累程度、腋淋巴结受累和远处转移等资料作出的(TNM 系统)。确定肿瘤大小是病理科医师根据活检、肿块或乳房切除术标本作出的。2003 年已对该分期系统作过修正(表 204-5)。根据 TNM 分期系统提示的存活率见表

204-6。现在新诊断的乳腺癌,约50%~60%是淋巴结阴性,20%~40%为淋巴结阳性;在淋巴结阳性病例中,约60%只累及1~3个淋巴结。初诊时已有远处转移的不到10%。同侧锁骨上淋巴结受累并以化疗、手术、放射和内分泌疗法治疗的病人,长期无病存活率为20%~30%。

## 辅助治疗

辅助治疗是指原发性乳腺癌实施确切治疗前、治疗期间或其后进行的化学、激素放射及免疫疗法(单项或联合),目的是破坏临床隐匿的远处细微转移。乳腺癌的远处微转移灶,以辅助疗法清除,可使乳腺癌的死亡概率在所属分期类别内,减低10%~50%,决定于病人年龄、有无激素受体和绝经与否。此外,接受辅助疗法的大多数妇女,似还可使癌瘤复发平均推迟2~3年。利用互联网,可以对系统性辅助治疗的疗效作出精密评估(http://www.mhs.mayo.edu/adjuvant 或 http://www.adjuvantonline.com)。

应用辅助治疗的理由,是鉴于以下情况:(1)较小肿瘤中分裂细胞成分较多;(2)大多数化疗药物都是对增殖中细胞的破坏作用最大;(3)肿瘤较小,发生耐药性的可能也较小;(4)病程早期尚无症状时,病人的免疫状态最好;(5)无症状病人比已有症状者更能耐受治疗。辅助治疗的效验,表现在无复发生存和总生存率上。这些病人如果复发,即表明治疗失败。由于微转移临床无法查得,因此已由主导治疗得到治愈的病例和有微转移的病例,都须给予治疗。也正因此,从事这类治疗前,医生和病人都要从治疗的利弊得失,细加权衡。

建议辅助治疗,须根据绝经状态、肿瘤大小、有无淋巴结受累和肿瘤的雌激素与孕酮受体状态等情况。由于在这方面还存在着很多争议,因此一切原发性乳腺癌病人都应会同外科或内科肿瘤专家,就辅助治疗的风险和获益,认真商讨。目前有关辅助治疗的建议见表204-7。辅助治疗对复发风险的减低度,对所有病例都是相似的,而无论淋巴结受累之有无。也就是说,如果乳腺癌患者死亡风险是30%,辅助治疗使此风险下降25%,则接受辅助治疗后该类病人的存活率将是77.5%(无辅助治疗时存活率70%+由辅助治疗获得的7.5%〈0.25×30%〉)。同样,如果未经辅助治疗时乳腺癌死亡风险是80%,加用辅助治疗后,可使存活率增至40%(无辅助治疗时20%+由辅助治疗获得的20%〈0.25×80%〉)。因此辅助疗法的绝对效益,以复发风险较大的病人获得最多。

一般说来,几种化疗药物同时联合应用,比单药治疗效果要好;短程化疗(3~6月)效果,与更长时期化疗收效相似。最有效的化疗方案是蒽环类药物(表柔比星〈epirobicin〉或多柔比星〈doxorubicin〉)。卵巢切除术和化疗对绝经前妇女雌激素或孕酮受体阳性肿瘤生存率的提高作用是相同的。

他莫昔芬是应用最广的内分泌药,化疗时加用本品,雌激素或孕酮受体阳性绝经前和绝经后妇女的生存率都可提高。他莫昔芬须用5年,它对骨和肝的雌激素激动作用,可使绝经后妇女骨密度增加,胆固醇减低。但对绝经前妇女,他莫昔芬可使骨质丢失。他莫昔芬可使子宫内膜癌的风险稍增,每用药5年约增加1%。发生深静脉血栓形成者亦约1%。绝经后妇女服用他莫昔芬,由于对雌激素的拮抗作用,约10%~30%出现发热潮红或更加剧。一项包括9000名妇女的随机试验,4年(中位数)随访的初步结果提示:对雌激素或孕酮受体阳性侵袭性乳腺癌的绝经后妇女来说,芳香化酶抑制剂阿那曲唑(anastrozole)无论在减少转移还是减少新的侵袭性乳腺癌上,似都优

**表 204-7**

**早期侵袭性乳腺癌病人辅助疗法准则**

| 病人分类 | 治疗 |
|---|---|
| **淋巴结阴性** | |
| <0.5 cm | 无需辅助疗法 |
| **管状、胶状或髓样** | |
| <1 cm | 无需辅助疗法 |
| >1 cm 至 <3 cm | 考虑辅助疗法 |
| ≥3 cm | 建议辅助疗法 |
| **侵袭性管状或小叶性** | |
| 0.6~1 cm,无不利特征* | 无需辅助疗法 |
| 0.6~1 cm,有任何不利特征 | 考虑辅助疗法 |
| >1 cm | |
| *ER 或 PR 阴性 | 无需辅助疗法 |
| ER 或 PR 阳性 | |
| ≤3 cm | 他莫昔芬† ± 化疗 |
| >3 cm | 他莫昔芬† + 化疗 |
| **淋巴结阳性** | |
| ER 及 PR 阴性 | 建议辅助疗法 |
| ER 及 PR 阳性 | 他莫昔芬 + 化疗 |

ER = 雌激素受体;PR = 孕酮受体。

*不利特征包括高度恶性,肿瘤侵入血管或淋巴管,肿瘤增生速率快(流式细胞计数S期高,或免疫组化法Ki-67值高)。

†未绝经妇女应考虑摘除卵巢;绝经后妇女,应考虑以芳香酶抑制剂代替他莫昔芬。

仿 National Comprehensive Cancer Network guidelines: www.nccn.org.

于他莫昔芬，当然要证实这些早期结果，尚须继续随访研究。

为复发风险高的病人提出的实验疗法是增加化疗次数，并佐以新的生物制品或其他药物（如曲妥珠单抗）。但大剂量化疗结合自体骨髓或干细胞移植，并不比常规疗法更好，因此除临床试验外，不作推荐。

乳房切除术后胸壁放疗，可使淋巴结阳性的早期乳腺癌妇女乳房切除处和局部淋巴结复发减少，使这些妇女的生存率提高几个百分点。一切原发性损害大（≥5 cm，无论淋巴结受累与否）和淋巴结广泛受累（淋巴结阳性4个以上）的病例，乳房切除后，都应做胸壁放疗。1～3个淋巴结阳性的病例，乳房切除术后常规进行胸壁放疗的做法，尚有争议，现正由临床随机试验评估中。虽然病人对乳房切除后常规胸壁照射一般都能充分耐受，但也会使切除侧上肢发生淋巴水肿的风险增加，放射诱发癌症的风险也有极小增加。肿块切除术后胸部照射也能使生存率提高。

**表 204-8**

**早期乳腺癌随访准则（美国临床肿瘤学会）***

| 项目或试验 | 频度 |
|---|---|
| 病史和体检*（注意乳腺癌症状） | 前3年每3～6月1次，以后1年6～12月1次，再后每年1次 |
| 乳腺X线摄影 | |
| 乳房切除术病人 | 每年 |
| 肿块切除术病人 | 每年 |
| 盆腔检查 | 每年 |
| 乳房自检 | 每月 |
| 全血细胞计数及化学检查 | 文献资料不支持这些检查 |
| 胸片，骨扫描，肝影像检查及肿瘤标志物检查 | 无症状病人不推荐为随访时常规检查项目 |
| 为病人提供有关复发症候的教育 | 每次随访时 |

*主要了解疼痛、呼吸困难、消瘦及其他重大功能改变。主要检查应包括淋巴结、腋窝、肿块或乳腺切除处、腹部等。应让病人了解复发症状。

仿 Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV. et al. American Society of Clinical Oncology 1998 Update of Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. J Clin Oncol, 1999, 7: 1080.

## 早期病人的随访

利用常规随访机会，病人可以诉述自己内心的恐惧和关注，医生则可给予解释、安慰，留下每年一份的乳房X线照相资料（表204-8）。但早期乳腺癌诊断和治疗后的无症状病人，严格随访并不能提高她们的生存率。通过常规实验室检查、肿瘤标志物测定（癌胚抗原、CA-15.3和CA-27.29）以及影像检查（如胸片、骨扫描、肝CT或超声），偶可在转移症候出现前3～6月发现转移，但它虽能及早发现，却并未转化为存活率和生命质量的提高。❼

即使多方进行影像和实验室检查，仍有约75%复发是医生或病人通过症状或体征而发现的。初期复发中，胸壁或局部淋巴结的局部区域性复发占19%～39%，骨16%～63%，肺16%～25%，肝5%～22%，中枢神经系统5%～15%。值得注意的是：初期复发几乎1/3发生在软组织和淋巴结区，对此体检仍是主要检查手段。

## 转移癌的治疗

### 系统治疗：内分泌、化学和生物学治疗

转移性乳腺癌几乎都是不能治愈的。约1%～3%病例经标准内分泌或化学治疗，得以长期缓解，可能从此再未复发；但所有病人复发后的平均存活时间仍只2～3年，5年生存率<20%。乳腺癌可在任何部位复发，能由临床检查到转移性病变，表明体内已有相当数量的肿瘤负荷。治疗反应分为完全（所有转移性损害无论位于何处亦无论以何法检查，皆已完全消失）、部分（比较治疗前后可测病变的最大直径提示肿瘤质量已减小30%）、稳定（可测损害3～4月中减少不到30%或增加不到25%）和发展（治疗期间继续增长）。治疗期间任何时候发现新病变，都表明治疗失败。肿瘤缩减至少须持续1月，才能认为完全或部分有效。

雌激素或孕酮受体阳性肿瘤，是内分泌治疗的合适对象。年龄较大、无病生存期长（从诊断到复发）以及有骨或软组织损害的妇女，内分泌治疗收效的可能性最大。激素受体阳性妇女，内分泌治疗有效率为30%～70%，而受体阴性妇女为10%～20%。雌激素受体拮抗剂他莫昔芬治疗，对绝经前和绝经后妇女都是适合的。绝经前妇女治疗首选他莫昔芬和卵巢切除术。切除卵巢可由外科手术完成，或由外束照射（external beam radiation），或以促黄体激素释放激素激动剂如戈舍瑞林（goserelin）或利普安（leuprolide）制成。绝经后妇女应考虑以更新的芳香化酶抑制剂（里托唑〈letrozole〉、阿那托唑〈anastrozole〉和依西美

坦〈exemestane〉)及孕激素类(甲地孕酮〈megestrol〉和甲羟孕酮醋酸酯〈medroxyprogesterone acetate〉)为一线内分泌治疗。卵巢切除术对绝经后妇女无效。但过去内分泌治疗有效的绝经后适选病例,可用雄激素和雌激素类药物。初期激素治疗的疗效平均保持12月,曾以一种药物治疗收效,在初期治疗失败后改用另一激素类药,收效的可能性仍很大。

化学治疗最好留给激素治疗肿瘤仍在发展以及肿瘤无激素受体的病例,一般说来,约40%~80%病例可望在初期化疗中获得完全或部分有效。初期疗效一般持续6~12月。二线化疗虽亦常有效,但一般只能保持数月。过去曾证明联合化疗比单药化疗效果好,但新药特别是紫杉醇类(紫杉醇〈paclitaxel;Taxol〉和多西紫杉醇〈docetaxel;Taxotere〉)有效率已与联合化疗相似。大剂量化疗加自体骨髓或干细胞移植的效果一般与常规化疗相似,●因此除非是在临床随机试验的情况,不应用于已有转移的妇女。

曲妥珠单抗是已人化的鼠单克隆抗体,作用于跨膜酪氨酸激酶受体蛋白HER-2,约20%原发性乳腺癌病人此物超量表达,她们中间,约25%曲妥珠单抗治疗有效。HER-2阳性病人化疗+曲妥珠单抗治疗比单用常规化疗的有效率明显提高,肿瘤发展推迟,生存期明显延长。其他针对表皮生长因子受体通路(epidermal growth factor receptor pathways)和阻断肿瘤血管生成的生物定向疗法,现正临床试验中。针对MUC-1癌基因编码的跨膜蛋白的定向疫苗,也在临床试验中。

## 特定部位的转移问题

### 中枢神经系统、脊髓和软脑膜转移

放射治疗对中枢神经系统(CNS)转移和脊髓受压,可能极为有效。照射之外,还应佐以地塞米松(dexamethasone)4~10 mg每6小时一次。脊髓受压最常见于骨转移病人,患者几皆有背痛。现在确诊首选磁共振成像(MRI)。功能迅速丧失或在放疗期间症状仍在发展的病例,应手术解压,以减少截瘫的发生。软脑膜转移病人常诉头痛,并有脑神经和末梢神经损害。最好的诊断方法是腰椎穿刺,并由脑脊液检查癌细胞。脑或脊髓钆增强磁共振扫描,约70%软脑膜扩散者脑膜都能增强。鞘内注射氨甲蝶呤,虽可取得短暂缓解,但这类病人总的后果都是极差的。

### 骨转移

无论绝经前还是绝经后病人,应用二碳磷酸盐类药物(biphosphonates),都能使骨转移并发症明显减少。但这样的治疗不能使生存率提高。帕米膦酸(pamidronate;Aredia)和唑来膦酸(zolendronate)静脉注射3~4周一次,已证明有效,可在内分泌或化学治疗的同时,加用此药。进入骨内的放射性同位素如锶-89(strontium-89)和钐-153(samarium-153),亦可收效。外照射对特定部位转移的中至重度骨痛,有明显估息性缓解作用。血钙增高是乳腺癌转移的常见并发症(第187章),骨转移时更易发生。有症状的病人,初治可予补液、二碳磷酸盐和利尿。须使血钙迅速下降的,亦可用降钙素及糖皮质激素。但最终控制仍须系统治疗收效。

### 手术

CNS或肺、肝的孤立性或轻微转移(1~3个病变),如他处转移亦甚有限或无,手术切除转移损害,亦可使病人受益。局部区域性复发,如有可能,最好也是手术切除胸壁损害,继以受累区域的外照射。持续性或复发性癌性渗出,如全身疗法未能控制,可插胸管引流再做硬化治疗,有效率约70%。早期乳腺癌单做肿块切除术或继以乳腺照射后,又在同侧复发时,一般最好以乳房切除术治疗,但如复发病变较小,进一步肿块切除可能亦甚适宜。

## 其他问题

### 获取信息

临床医生从来没有像现在这样能随时获得高质量医疗信息。除了期刊和教科书外,互联网(Internet)现已成为从多方面获取最新信息的主要途径(表204-9)。国家癌症研究院医师数据查询(PDQ)系统是病人和医师检索有关一般或特定癌症信息及现有临床研究的主要资源。PDQ由医学科学家每月更新一次。医生们还通过1-888-80-NABCO与国家癌症研究院信息部联系,并与PDQ沟通。

**表 204-9**

**信息资源**

| 网址/号码 | 说明 |
|---|---|
| 1-800-4-CANCER | 进入美国癌症研究院(NCI)癌症信息部(Cancer Information Service) |
| http://cancer.gov | NCI 信息部,包括 PDQ 及治疗、筛检、预防、支持疗法和进行中的临床研究等摘要。还可进入 NCI 文献目录数据库:CANCERLIT |
| http://www.nabco.org 1-888-80-NABCO | 美国乳腺癌组织联盟是有关乳腺癌事件与活动信息的非盈利性主要资源,链接其他重要网站 |
| http://www.fda.gov/cder/cancer | 美国食品药品监督管理局多种肿瘤信息和药物治疗准入机构 |
| http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi | PubMed——进入美国国家医药图书馆,可供检索文献 1100 万种以上 |
| http://www.asco.org | 美国临床癌症学会,为医生和病人提供丰富信息。乳腺病人随访指导 |
| http://www.cancer.org/ | 美国癌症学会——极佳信息资源,链接医生和病人 |
| http://www.nccn.org/ | 美国综合癌症网——为医生和病人提出的治疗指导原则 |
| http://www.mayoclinic.com/calcs/ | Mayo 医院网址——预测早期乳腺癌复发风险,评估辅助性系统治疗效益 |
| http://www.adjuvantonline.com | 评估复发风险和辅助治疗效益的极佳网址 |
| http://www.breastcancerupdate.com/ | 有关新疗法信息和参考的极佳资源 |
| http://www.y-me.org | Y-me 国家乳腺癌机构,乳腺癌病人的极佳资源 |
| http://www.komen.org | Susan G. Koman 癌症基金会——有关乳腺癌的极佳信息资源 |

NCI=(美国)国家癌症研究院;PDQ=医师数据查询。

## 男子乳腺癌

男子乳腺癌约占乳腺癌的 0.8%,有良性乳腺病、睾丸病和阳性家族史的男子中较为常见。治疗建议与女性相似。

## 老年妇女的乳腺癌

美国新乳腺癌病例大多是 65 岁以上老年妇女。随着老年人口的急剧增加,这个群体中新乳腺癌病例也将不断增多。老年妇女接受乳房 X 线照射筛检、争取保留乳房、肿块切除后胸部照射、考虑辅助疗法和严格治疗转移等都较少进行,但是健康状况良好的老年妇女,对治疗的承受能力和可能得到的治疗效益,也与年龄较轻的妇女相似,手术并发症和放疗或化疗毒性反应率也不更高。因此健康的老年妇女在预防、诊断和治疗选项上应与较年轻者同样对待。

## 乳腺癌与妊娠

妊娠期间诊断乳腺癌(第 205 章),损伤性极大。患者初诊时常已在较晚期,可能与诊断不易有关。妊娠初三月后,一般都实施确切手术治疗,对母亲和胎儿的风险都较小。初孕 3 月后化疗,亦未发现胎儿流失及出生缺陷增多。有限资料提示:母亲在妊娠期间接受化学治疗的,所生子女发育正常。但妊娠期间给予烷化剂,以后常致不育。激素类药物孕妇应回避。乳腺癌后妊娠,特别是诊断 2~3 年后妊娠的,似不致使转移性病变发生增多。有关乳腺癌后生育的问题,主要应从复发风险来考虑。

## 乳腺癌后激素替代疗法(第 256 章)

诊断乳腺癌后激素替代疗法的应用,还是争议热点。现有资料提示:子宫切除病人单用雌激素,以及子宫完好病人服用雌激素及孕激素 5 年以上,发生乳腺癌的相对风险,比未用激素替代疗法的妇女高出 1.5 倍。乳腺癌后应用激素替代疗法的主要顾虑是:(1)这样的治疗是否会使乳腺癌风险本已较高的病人,发生新的原发性乳腺癌的风险明显增加;(2)这样的治疗会不会促使隐匿的乳腺癌转移增长更甚。鉴于治疗的不确定性和风险(第 256 章),也许只宜对那些已有严重血管舒缩症状的早期乳腺癌病例,考虑激素替代疗法。激素替代疗法对骨和心血管系统的效益,以非内分泌药物也能达到。

## 淋巴水肿

乳腺癌妇女一期手术后,约 15% 同侧上肢发生淋巴水肿(lymphedema)。肿块切除加放疗的妇女,此并发症的发生率可能稍高,而经前哨淋巴结分期的

妇女可能发生较少。有些患者症状轻微,但很多人水肿持续不退,且缓渐加重,终致功能丧失。关键是要早期发现,每次临床接诊时,都要问到这项并发症。发现此症,应请理疗师及其他熟悉淋巴水肿治疗的专业人员会诊。治疗为防止外伤,特殊运动,抬高患肢,应用压缩机(compression pumps)和特制压缩袜。近来手控淋巴引流技术应用甚广,可能比压缩机收效更好。淋巴水肿尚未发现有效药物,利尿剂鲜有功能,不应选用。

## A 级论证文献


❶Fisher B, Costantion JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Rrport of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst, 1998, 90: 1371 - 1388.

他莫昔芬预防乳腺癌的专题报道。本文指出可使侵袭性和非侵袭性乳腺癌的发生风险减低约50%。

❷Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year-follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med, 2002, 347: 1233 - 1241.

乳房全切术、肿块切除术和肿块切除术+照射治疗侵袭性乳腺癌随机试验20年随访比较。

❸Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. Lancet, 1998, 352: 930 - 940.

早期乳腺癌多种化疗的随机试验(国际协作研究)。

❹Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. Lancet, 2003, 361: 296 - 300.

乳腺癌预防试验的主要结果评述。

❺The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: A multicenter randomized controlled trial. JAMA, 1994, 271: 1587 - 1592.

多中心随机对照试验证明:通过随访虽能及早发现转移,但并未使乳腺癌病人的存活时间及生命质量得以提高。

❻Tallman MS, Gray R, Robert NJ, et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. N Engl J Med, 2003, 349: 17 - 26.

本文证明:常规辅助化疗加大剂量化疗及自体干细胞移植对高风险乳腺癌的作用,一般并不比常规化疗更好。


## 推荐阅读


Burstein HJ, Winer EP. Primary care: Primary care for survivors of breast cancer. N Engl J Med, 2000, 343: 1086 - 1094.

乳腺癌幸存者的基层保健工作。

Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst, 2001, 93: 979 - 989.

早期乳腺癌辅助疗法的现状(本文反映美国卫生研究院的正式意见。)

Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. N Engl J Med, 2003, 348: 1672 - 1680.

乳房X线摄影筛查乳腺癌的简要评述。

Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann Intern Med, 2002, 137: 678 - 687.

复习男性乳腺癌,指出约占乳腺癌的0.8%。

Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, et al. Breast cancer screening: A Summary of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2002, 137: 347 - 360.

美国预防工作专家组有关乳房X线照相试验的荟萃分析,肯定此举在提高乳腺癌患者生存率上的作用。

Kissinger LS, Harris R, Woolf SH, et al. Chemoprevention of breast cancer: A summary of the evidence for the U. S. Preventive Survices Task Force. Ann Intern Med, 2002, 137: 59 - 67.

美国预防工作专家组有关乳腺癌化学预防的结论,提出了实施准则。

The ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmneopausal woman with early breast cancer: First results of the ATAC randomied trial. Lancet, 2002, 359: 2131 - 2139.

芳香化酶抑制剂阿那曲唑或阿那曲唑+他莫昔芬辅助治疗绝经后妇女早期乳腺癌，与单用他莫昔芬的随机对比试验，初步结果证明阿那曲唑比他莫昔芬为优。

U. S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: Recommendations and rationale. Ann Intern Med, 2002, 137: 344 - 346.

美国预防工作专家组为乳腺癌筛检提出的建议和依据。

（王贤才，郭景甫 译；曾汉英，袁梅琴，朱美珍 校）

# 第205章

# 妇科癌症

Kell L. Molpus
Howard W. Jones Ⅲ

妇科肿瘤可能起源于女阴、阴道、宫颈、子宫、输卵管、卵巢或腹膜。最常见的是子宫癌(uterine cancers),多起源于子宫内膜,诊断时病变通常还只限于子宫。卵巢癌(ovarian carcinoma)是次常见的,症状和体征皆非特异性,多数卵巢癌诊断时,病变都已蔓延到腹部和远处部位。侵袭性宫颈癌(cervical cancers)在发展中国家是最常见的恶性肿瘤之一,但在美国现已罕见,而以宫颈上皮内瘤形成(cervical intraepithelial neoplasia; CIN)较为常见。外阴癌(vulvar carcinoma)源出外生殖器(女阴),在所有妇科癌瘤中只占1% ~2%。原发性阴道肿瘤罕见,表现与宫颈癌相似。原发性腹膜癌与卵巢癌可能无从区分(第210章)。原发性输卵管癌(primary fallopian tube carcinomas)罕见,与卵巢癌和原发性腹膜肿瘤表现也相似。妊娠滋养层肿瘤(gestational trophoblastic tumors)从良性到明显恶性不一,系正常或异常妊娠的滋养层组织增生异常所致。

## 子宫癌

### 流行病学

子宫恶性肿瘤一般起源于子宫内膜的腺组织。少数起源于子宫内膜基质或子宫壁内平滑肌与结缔组织。美国每年约诊断新的子宫内膜癌36 100例,死于此症的约6500人。一般群体中,生平患此癌的风险是2%。子宫癌患者大多是绝经后妇女,但也有约5%病人是在40岁前诊断的。对Ⅰ型子宫内膜癌来说,雌激素刺激过甚是一项危险因素,绝经后应用无抗衡性雌激素替代疗法(unopposed estrogen replacement therapy)的妇女,发病风险增加约9.5倍。服用他莫昔芬(tamoxifen)5年的妇女,发生乳腺癌的相对风险(relative risk)增加1.7 ~4倍。比标准体重超出50磅的妇女,由于雌酮(estrone)对子宫内膜长期刺激,发生子宫内膜腺癌的风险增加10倍;雌酮是一种弱的雌激素,系肾上腺雄烯二酮(androstenedione)在脂肪组织中转化来的。高血压、糖尿病、月经初潮早、绝经晚和经产妇等,也被认为是危险因素。与此相反,Ⅱ型子宫内膜癌常发生在未接触过外源性雌激素的较瘦的老年妇女,常为有临床侵袭性的高度恶性肿瘤。

### 病理生物学

子宫内膜增生并有非典型细胞改变(胞核与胞质之比增高,多形性改变,细胞多核化等),发生恶变(malignant transformation)的机遇约30%,早期腺癌往往就是在非典型子宫内膜增生的情况下发生的。但也不是所有子宫内膜癌都能发现从癌前期的转化过程。虽然子宫癌尚未发现遗传性病因,但有Lynch Ⅱ或遗传性非息肉病性结肠癌(第200章)综合征的妇女,可能发生子宫内膜癌。

### 临床表现

由于90%以上病人都有绝经后或不规则出血症状,因此子宫内膜癌常能做到早期诊断。但是绝经后出血的最常见原因是萎缩性改变,有出血症状的妇女,真正为癌的只约10%。虽然如此,任何绝经后血迹,孤立性出血事件,或阴道血性分泌物,都须进一步

检查。年龄较轻的妇女,常以非月经周期出血(子宫不规则出血,metrorrhagia)和(或)月经过多(menorrhagia)出现。

## 诊断

子宫内膜组织取样活检,是唯一确诊方法。90%~95%病例都能在门诊取得足够组织以资活检,85%病例都能由此作出准确诊断(假阴性率15%)。所有子宫内膜表面都应取样。如子宫内膜活检难以肯定或与临床表现不同,可能须做宫颈扩张和刮宫术(curettage)。如出血持续或子宫出血病因仍未明确,可做宫腔镜检查(hysteroscopy),直接窥查宫腔,清除损害。

经阴道盆腔超声检查(transvaginal pelvic ultrasonography)或子宫超声(sonohysterography)都是了解子宫内膜解剖情况的介入性较小的检查方法,可用于某些萎缩所致子宫出血而无需活检的病例。子宫内膜萎缩是绝经后出血最常见原因,子宫内膜厚度≤5.0 mm时即可确诊。厚度>5.0 mm时,发生明显病理改变(非典型性增生,癌)的风险即相应增加,须做子宫内膜活检。Papanicolaou(Pap)涂片对子宫癌的诊断和筛查作用不能肯定。患乳腺癌并在服用他莫昔芬的妇女,风险亦增加,每年应做一次盆腔检查,但超声及子宫内膜活检则无必要,除非已有非典型出血。

## 治疗

只有单纯或复杂性增生而无细胞非典型化改变的妇女,可以孕激素抵消雌激素刺激作用。鉴于非典型性增生(atypical hyperplasia)发生子宫内膜癌的风险,最好以子宫切除术治疗。但如情况已不能手术,或病人为生育计要求保存子宫,亦可选用孕激素,但须注意临床监护,并在6月内做随访性活检,证明增生性改变已在消失。

子宫内膜癌的治疗是子宫切除术和两侧输卵管及卵巢切除术(bilateral salpingo-oophorectomy)。其他手术则须根据肿瘤恶性度、大小和侵袭深度以及是否已有宫颈及宫外明显病变酌定。宫外蔓延的最常见途径是盆腔及主动脉旁淋巴结。还有约6%~10%患者的病变看似局限于子宫,实已转移到卵巢,故应常规切除输卵管和卵巢。

术后治疗决定于手术分期、肿瘤恶性度和波及范围。局限于子宫的低度肿瘤,单由手术治愈概率即极高。淋巴结转移为预后不良征兆,这样的患者术后大多都须放疗,受累淋巴管应在放射区内。晚期、已有转移和复发性病例,须多种疗法综合治疗,包括有条件时加入临床试验。转移性子宫内膜腺癌化疗收效不佳。

## 预后

大多数子宫内膜癌都以临床表现而能迅速诊断、治疗并被治愈(表205-1)。但如病变已届晚期,盆腔及主动脉旁淋巴结受累已由组织学检查证实,则须佐以放射治疗,5年存活率约40%~50%。

# 卵巢癌

## 流行病学

卵巢癌是最易致死的妇科癌症。发生率与年俱

**表205-1**

**妇科癌的分布和预后**

| 分期* | 病人百分数 | 5年存活率(%) |
|---|---|---|
| **子宫内膜腺癌** | | |
| Ⅰ(只限子宫体) | 70.2 | 87.4 |
| Ⅱ(波及子宫颈) | 12.4 | 76.3 |
| Ⅲ(盆腔转移) | 13.3 | 56.6 |
| Ⅳ(远处转移) | 4.1 | 17.8 |
| **卵巢上皮癌** | | |
| ⅠA(只限卵巢) | 12.7 | 98.9 |
| ⅡB(盆腔转移) | 3.2 | 63.7 |
| ⅢC(腹部转移>2 cm) | 40.0 | 28.7 |
| Ⅳ (腹外转移) | 11.9 | 16.8 |
| **宫颈** | | |
| ⅠB-Ⅰ(只限宫颈) | 33.2 | 90.5 |
| ⅡB (宫旁) | 23.7 | 73.3 |
| ⅢB (盆腔侧壁) | 19.3 | 46.4 |
| Ⅳ (转移) | 3.9 | 25.2 |

*注:本表未包括所有分期。

由 Pecorelli S, Benedet JL, Boyle P, et al. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer; vol 24. J Epidemiol Biostat, 2001, 6:7-43.

增,约于70岁时到达高峰,此时白人妇女中每10万人中约有55例,黑人妇女的发生率稍低。美国妇女有生之年患卵巢癌的风险约1.4%,但一级亲属中有人曾患卵巢癌的妇女,发生风险似可增至3%~5%。卵巢癌病因现仍未详。卵巢上皮癌患者中,约10%有*BRCA 1*或*BRCA 2*基因突变(第204章)。少数卵巢、乳腺、子宫内膜和结肠癌发生率高的家族,是遗传性非息肉病性结肠癌综合征(Ⅱ型Lynch综合征)(第185章,第200章)。多次妊娠和口服避孕剂的保护作用也许是排卵减少所致。

## 病理生物学

卵巢肿瘤有4种类型。常见的卵巢上皮瘤包括浆液性、黏液性、子宫内膜样、透明细胞性及其他非特异性腺癌等,在所有卵巢癌中几占90%,也是绝经后妇女最常见的卵巢癌。***胚细胞瘤***(germ cell tumors)起源于全能卵母细胞(totipotent oocytes),一般为良性("皮样囊肿",dermoid cysts),常见于青年妇女,几皆为一侧性。如为恶性(如无性细胞瘤〈dysgerminoma〉,畸胎瘤〈teratoma〉),侵袭性即甚高,但联合化疗收效极佳。***基质肿瘤***(stromal tumor)一般低度,源出卵泡粒层、卵泡膜及Sertoli-Leydig细胞,可能有激素功能。这些肿瘤一般单侧,任何年龄皆可发生,但以年届四至五旬时最多。手术切除可能即已足够,联合化疗治疗转移及复发亦能收效。盆腔如有肿块,都应想到卵巢***转移癌***,可能是原发于胃肠、子宫内膜或乳腺癌症的最先表现。

## 临床表现

早期卵巢癌常无症状。个别病人因卵巢肿大而在常规检查时发现,还有因其他原因实施腹部或盆腔手术时意外发现的。约2/3病例诊断时腹内已有广泛转移。腹胀、盆腔胀满或压迫,都是常见症状。很多病人腹部隐觉不适,或为非特异性胃肠症状。查体可能发现腹水或腹/盆腔有肿物触及。如发现盆腔有不规整肿块,陷窝处(cul-de-sac)有结节性改变,并有腹水,诊断常即成立。癌性胸水可能引起呼吸急促。

## 诊断

### 筛查性试验

卵巢癌筛查项目仍有争议。阴道超声诊断卵巢囊肿和肿瘤虽极有效,但非特异性,很多妇女经此筛查,都以良性卵巢囊肿而接受手术探查。肿瘤相关抗原CA-125的血清水平,约80%绝经后卵巢癌患者皆在35 U/mL以上(第189章)。遗憾的是,很多低度卵巢肿瘤,CA-125水平未见增高,而子宫内膜异位症(endometriosis)、盆腔炎(pelvic inflammatory disease)和某些卵巢良性肿瘤则可能增高。由于卵巢癌相对罕见,表现非特异性,现有检测项目已较不敏感,因此卵巢癌筛查仍难令人满意。

### 鉴别诊断

盆腔肿物可能是卵巢良性也可能是恶性肿瘤引起的,还可能是异位妊娠,子宫内膜异位,炎症性病变,生理性囊肿,以及盆腔其他脏器和结构的恶性损害。取得完整病史和体检,并由超声确定肿物大小和性质,还有几项检查可能也有帮助。胸片可以排除转移和胸水。腹部和盆腔CT扫描可以发现上腹转移和输尿管梗阻,手术前几乎都要作钡灌肠或结肠镜检查,以排除结肠的原发病变和继发受累。

## 治疗

### 手术

几乎所有疑为卵巢癌的病人,最终都以剖腹探查为诊断手段。有些外科医师可能以腹腔镜作出诊断,但此举可能造成局限性癌瘤的扩散,而且多数专家都认为不能由腹腔镜检查达到根本切除。如诊断已落实,应尽量通过肿瘤缩减(tumor debulking)如经腹子宫全切和两侧输卵管卵巢切除术,以做出确切诊断,确定病变波及范围和分期。侵袭性肿瘤的缩减,虽然不能使癌瘤完全清除,也能延长病人生命,改善生命质量。这种初期手术最好由妇科肿瘤专家实施,他们

的专业培训和经验,应能提供最佳处理效果。

### 化学治疗

除了一些ⅠA期病例外,大多数卵巢癌症术后都应建议化疗。●铂剂(卡铂〈carboplatin〉或顺铂〈cisplatin〉)和紫杉醇(paclitaxel)是应用最广的卵巢癌初期联合化疗方案。●初期手术后,一般以此治疗6个疗程,两次疗程间隔3周。Ⅲ期和Ⅳ期病人无病存活期平均约18月,其中约20%~30%病例可望长期存活。大量随机试验都提示:卡铂单药治疗,与环磷酰胺(cyclophosphamide)、多柔比星(doxorubicin)、顺铂联合化疗的疗效可能不相上下。●其他有效药物如托泊替康(topotecan),吉西他宾(gemcitabine),他索推尔(taxotere),依托泊苷(etoposide),异环磷酰胺(ifosfamide),六甲蜜胺(altretamine)等。残余病变很少的病例,有时试做腹腔内化疗。病人对化疗耐受良好,在病人进入晚期前,生命质量一般极佳。术后放疗并不优于化疗,毒性则更大,故化疗常更可取。

### 复发和转移的治疗

卵巢癌病人治疗的总体存活率只约40%,很多患者虽经一期适当治疗,病情仍在进展。复发性病变的补救化疗,有效率20%~30%。虽然几乎所有病人都死于癌症复发,但很多妇女仍能活上3~5年,且生命质量甚佳。

## 预后

卵巢上皮癌病人治疗的长期生存率仍令人失望(表205-1)。诊断时即为Ⅲ期和Ⅳ期病变的,几达60%。虽然晚期妇女大多都能活上数年,生命质量不错,但复发病例一般都有症状,晚期病例只有约25%能活到5年。而Ⅰ期卵巢癌妇女能活到5年的几达80%。

## 未来展望

通过准确筛查,提高卵巢癌的早期诊断,也许是今后研究的最重要内容。

# 宫颈癌

## 流行病学

宫颈癌源出宫颈外部(宫颈阴道部)(ectocervix)鳞状上皮,或宫颈内膜(endocervix)的腺上皮。美国每年新诊断的宫颈癌约12 800例,每年死于此症的妇女约4600人。发展中国家卫生保健条件较差,侵袭性宫颈癌患病率高得多。自Pap涂片推出以来,美国宫颈癌发生率大为下降,死于宫颈癌的人数已减少4~5倍。但即使发达国家,所有诊断宫颈癌的妇女中,从未作过Pap涂片的几达50%。

## 病理生物学

大部分(如果不是所有)宫颈癌都先有上皮发育不良或宫颈上皮内瘤形成(CIN)阶段,再进入高度侵袭性病变。至少95%发育不良和恶性宫颈病变能检出人乳头状瘤病毒(HPV;第345章)DNA。从侵袭性鳞状细胞癌和腺癌最常分离到的分别是HPV 16和18亚型。已鉴定到的其他高危亚型还有31,33,35等。性事活跃的妇女中,估计约50%接触过HPV,但只有少数接触者发生高度CIN及侵袭性宫颈癌。恶变辅因子有抽烟和免疫抑制。如感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的妇女,发生宫颈癌的病期较晚,临床表现的侵袭性也更强烈;宫颈癌已列入获得性免疫缺陷综合征(AIDS)界定病变(第419章)。

## 临床表现

宫颈癌早期无症状。正规Pap涂片筛查是发现癌前和早期癌变的关键。随着宫颈癌的发展,病人可能出现非经期血迹、性交后出血、月经后出血、血性阴道分泌物等症候。晚期病例可有严重背痛或盆腔痛,大小便功能失常,淋巴结肿大,梗阻性尿毒症等。

## 诊断

Pap涂片筛查宫颈异常的作用已被肯定。宫颈细胞学检查(cervical cytology)能发现体检未能获悉的微观病变。但一次性Pap涂片检查,可能由于取样、制片和分析等问题,假阴性率亦可达50%。尽管一次Pap涂片的敏感度甚低,但反复涂片敏感度甚高,因此连续3次Pap试验阴性的妇女,漏诊宫颈癌的机会不到1%。侵袭性癌常与炎症、出血和坏死有关,可使Pap试验难以评说,因此可见病变如有存疑,应予活检。

Pap涂片提示上皮内病变或癌,应由阴道镜(colposcope)和导向活检,深入检查。Pap涂片为非典型改变时应如何处理,尚有争议。但有越来越多的证据显示:HPV检查可能是对这些病人的最有效测试方法。活检证实为高度发育不良或癌,而肉眼未能窥悉时,应由宫颈锥切(conization)或环状电切术(loop electrosurgical excision)进一步诊断检查。任何有侵袭性癌症迹象的妇女,都应安排妇科肿瘤专家会诊。

## 预防

当前宫颈癌筛查方针是要求女性从21岁起或开始性生活后3年内(二者取其先)每年应做包括Pap涂片的盆腔检查(第11章)。连续3年Pap涂片正常的低风险妇女,负责她们的医生可以酌情改为3年筛查一次。但风险较高的妇女,即有过Pap涂片异常,HPV感染,发育不良或癌,抽烟,性伴侣多,免疫抑制等情况的人,延长筛查时间即未必稳妥。筛查至少要持续到65岁。

## 治疗

诊断为CIN的病人,可做环状电切。有些早期病变可做冷冻疗法(cryotherapy)或激光气化(laser vaporization)。侵袭深度 <3 mm 的极早期(ⅠA-1期)病例,有效治疗是子宫切除术,希望保存生育能力的妇女,也可做宫颈锥形切除。肿瘤较大但尚局限于宫颈和阴道上部的(ⅠA-2,ⅠB-1或Ⅱ期)病例,可做根治性子宫切除及盆腔淋巴结切除,或做盆腔放疗。原发宫颈癌已极大(ⅠB-2期以上)、侵袭性肿瘤病人已肯定不能手术时,可以照射和以顺铂为基础的化疗联合治疗。● 肿瘤已入膀胱或直肠(Ⅳ-A期)或已有远处转移(Ⅳ-B期)的病例,须综合治疗,如有可能,最好纳入临床试验组。转移和复发病例,一般推荐以铂剂为基础的化疗,但有效率也只有20%~30%,持续时间有限。

## 预后

预后与诊断时的临床分期相关(表205-1)。原发肿瘤大,侵入淋巴血管间隙,淋巴结转移等,都是预后不良因素。总的说来,治疗时肿瘤尚限于宫颈的,85%以上病例可望达到5年存活率。反之,如肿瘤已超逾宫颈,波及宫旁组织和盆腔侧壁,则5年存活率分别为70%和50%。

## 未来展望

液基细胞学检查和自动化细胞学筛查技术能提高Pap涂片的准确性。HPV亚型测定现正试用于筛查。抗HPV疫苗的初步结果也令人欣慰。●

# 外阴癌

源出女性外生殖器的外阴癌(vulvar cancers),约占所有妇科恶性肿瘤的1%~2%。美国每年新诊断此癌约3500例,90%以上都是鳞状细胞癌。次常见外阴癌是恶性黑色素瘤(malignant melanoma)(第209章)。有些癌似与HPV有关,特别是青年妇女中。

外阴癌的最常见症状是慢性瘙痒和持续性病变。后者一般发白,亦可有色素沉着和稍见隆起。肿瘤可源于任何区域,包括会阴、小阴唇、大阴唇、阴阜。很多妇女掩饰症状,不愿检查。基层保健医师常以各种固醇、激素、抗菌或抗真菌乳膏治疗很长时期,而未做过认真的组织学诊断。重要的是任何可疑处都要立即活检。

外阴癌前上皮内瘤形成,最好的处理是局部广泛切除。外阴癌的预后直接与侵袭深度及病变大小相关,因为由此可以预测淋巴蔓延概率。局限于外阴、

侵袭<1.0 mm 的小病变,局部切除一般即可治愈。侵袭较深和直径>2 cm 的病变,则需更带根治性的切除及腹股沟-股淋巴结切除。如已确定有淋巴结转移,手术后一般应建议放疗。晚期病变(即病变已波及尿道、阴道或肛门)和转移性病变,应采用多项综合疗法,最好是纳入临床试验。

局限于外阴、侵袭甚微的病变,一般可由切除治疗。原发瘤直径<2 cm 时,5 年存活率在 85% 以上。局部淋巴结转移,特别是受累淋巴结在 2 个以上,或已向结外蔓延,皆提示预后不良。多发性淋巴结转移的病人,即使术后放疗,5 年存活率也不到 35%。

## 妊娠滋养层病

妊娠滋养层病(gestational trophoblastic disease; GTD)包括各种与妊娠有关的良性和恶性肿瘤,特征是滋养层(胎盘)组织生长异常,最常见的表现是葡萄胎妊娠(molar pregnancy)。约 20% 患者的葡萄胎虽已由子宫完全排出,GTD 仍持续存在。其他妊娠情况,包括早产和足月产,流产,异位妊娠等,也能继以 GTD。GTD 包括完全和部分葡萄胎,侵袭性葡萄胎,绒癌(choriocarcinoma),胎盘部位滋养层肿瘤(placental site trophoblastic tumor;PSTT)等。

葡萄胎妊娠通常以妊娠中期出血为表现,患者子宫比估评的妊娠月份大。超声检查为典型异质性回波("暴风雪"样)。妊娠后 GTD 可能表现为持续出血,比产后或子宫排空后的预期出血量大。转移可能以肺部症状出现,因为 80% 病例都有肺受累。子宫外次常见受累部位是阴道,约见于 30% 晚期病例。实验室检查的典型改变是血清 β-人绒膜促性腺激素(β-hCG)水平持续增高。PSTT 病人,人胎盘催乳素(human placental lactogen)水平亦可增高。

妊娠滋养细胞疾病是最先通过系统化疗取得治愈的转移性肿瘤。未转移 GTD 和低风险转移,以氨甲蝶呤(methotrexate)或放线菌素 D(actinomycin D)单药治疗,一般收效良好。高危转移和单药治疗无效的病例,可用联合化疗。肿瘤已累及子宫而化疗无效的病例,应做子宫切除术;PSTT 亦应如此。妊娠滋养层肿瘤大多可以取得完全缓解,未转移和低危转移病例治愈率接近 100%,高危转移病例亦达 90%。

## 阴道癌

阴道癌(vaginal cancers)罕见,在所有妇科肿瘤中,所占不到 1%。绝大多数都是鳞状细胞癌,一般以一期照射治疗。透明细胞癌(clear cell carcinoma)是极罕见变异型,接触过己烯雌酚(diethylstilbestrol)的妇女明显为多,治疗须根据具体情况,因人制宜。

A 级论证文献


❶Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: A randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. J Natl Cancer Inst, 2003, 95: 125 - 132.
早期卵巢癌辅助化疗的国际协作随机试验。

❷McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: A phase Ⅲ randomized trial in patients with suboptimal stage Ⅲ/Ⅳ ovarian cancer. N Engl J Med 1996; 334: 1 - 6.
环磷酰胺+顺铂与紫杉醇+顺铂治疗亚最适期(Ⅲ/Ⅳ期)卵巢癌的Ⅲ期随机试验。

❸International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: The ICON3 randomised trial. Lancet, 2002, 360: 505 - 515.
紫杉醇+卡铂与常规化疗(单用卡铂或环磷酰胺、多柔比星及顺铂联合化疗)治疗卵巢癌的国际协作随机试验。

❹Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med, 1999, 340: 1144 - 1153.
局部晚期宫颈癌以顺铂为基础的放疗加化疗联合治疗。

❺Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N

Engl J Med,2002,347:1645 - 1651.
人乳头状瘤病毒16型疫苗的对照试验。

## 推荐阅读

Paley PJ. Screening for the major malignancies affecting women: Current guidelines. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1021 - 1030.
有关妇女最常见癌瘤的危险因素和筛查技术的优秀评述。

Percorelli S, Benedet JL, Boyle P, et al: FIGO Annual Report on the results of Treatment in Gynecological Cancer, vol 24. J Epidemiol Biostat, 2001, 6:1 - 184.
本文是国际妇产科联盟的年度报告(实际是每3年发表1份),提出妇科癌症的分期原则,并有大量治疗数据。

Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al: American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin, 2002, 52:342 - 362.
美国癌症学会为早期发现子宫颈肿瘤提出的已获公识的指导原则和支持这样做的证据。

(王贤才 译;朱美珍,袁梅琴 校)

# 第 206 章

# 睾丸癌

Lawrence H. Einhorn

## 定义和流行病学

睾丸肿瘤(testicular tumors)相对罕见,在美国男子恶性损害中只占1%。世界上发病率最高的是斯堪的纳维亚国家,而在美国黑人和美籍亚裔人士中,睾丸癌罕见。非精原细胞瘤性肿瘤的主要年龄段是15~35岁,精原细胞瘤约晚10年。

有隐睾症(crytorchidism)病史的男子,发生睾丸癌风险增高10~40倍。这些人在睾丸正常下降期间发生癌症的风险也较高,提示它是一种发育障碍性病变。

## 病理生物学

95%以上睾丸肿瘤源出生殖细胞(germ cells)。生殖细胞肿瘤有精原细胞瘤(seminomas)和非精原细胞瘤性生殖细胞瘤(nonseminomatous germ cell tumors)之分。精原细胞瘤更多局限于睾丸(I期),对照射极度敏感。纯精原细胞瘤时血清甲胎蛋白(α-fetoprotein;AFP)水平从无增高。非精原细胞性生殖细胞瘤包括胚细胞癌(embryonal cell carcinomas),绒膜癌(choriocarcinomas),卵黄囊瘤(yolk sac tumors)及畸胎瘤(teratomas)等,单独或混有其他成分。畸胎瘤不分泌人绒膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin; hCG)及甲胎蛋白,不会发生转移,而是通过局部扩增生长,对照射和化疗具有完全抗性。

成人睾丸生殖细胞癌有一种细胞遗传学改变:i12p即12号染色体短臂的等臂性改变,是生殖细胞瘤的高度特异性染色体改变。Sertoli细胞(支柱细胞)瘤、Leydig细胞(间质细胞)瘤和淋巴瘤等,都是最常见的非生殖细胞瘤。60岁以上男子的肿瘤,多为非Hodgkin型淋巴瘤(第195章),常为双侧性。

## 临床表现

睾丸癌病人大多以睾丸痛或一侧睾丸肿大或有一肿块而来就医。其他皆无症状,而是在常规体检时初次发现的。少数情况下是在检查不育(infertility)时首先发现的,因为睾丸癌可能发生精子稀少(oligospermia)。

转移是由淋巴或血源性。淋巴转移一般先至同侧腹膜后淋巴结,在此可能引起胁腹痛。淋巴转移还可持续向上到达后纵隔,终至左锁上淋巴结。体检时可能触及腹膜后大肿块或锁上淋巴结。血源播散一般首先至两肺实质。但肺部症状如胸痛,气短,劳力性呼吸困难,咳嗽,咯血等则只见于广泛肺转移时。血源性蔓延还可到达肝、骨、脑。血清hCG水平明显增高时,可致乳房肥大(gynecomastia)。

## 诊断和分期

睾丸有肿物触及,即应怀疑睾丸癌,特别是有隐睾病史时。睾丸和阴囊的其他病因也是鉴别诊断时应该想到的。睾丸急性痛提示扭转(torsion)。疼痛性肿大可能为鞘膜积液(hydrocele)①。睾丸周邻疼痛和压痛,可能为附睾炎(epididymitis)或精索静脉曲张(varicocele)。体检时睾丸本身压痛可能为睾丸炎

①睾丸鞘膜积液一般皆无疼痛。

——译者

(orchitis)。但新生物的可能性都应考虑。

睾丸的任何症状,包括疼痛或疑有肿物,都须检查评估。睾丸超声对所有可疑病例都是首选检查项目。睾丸内的低回声性肿物,应想到睾丸癌,并请泌尿科专家会诊。

如由睾丸切除术(orchiectomy)发现睾丸癌,应由分期检查确定波及范围和适当治疗。临床Ⅰ期病变限于睾丸;Ⅱ期反映已波及腹膜后淋巴结;Ⅲ期为膈上病变,并已有后纵隔或锁上淋巴结转移,或由血源蔓延,特别是至肺。

除完整病史和体检外,还应检查hCG和甲胎蛋白水平。由于hCG的血清半衰期是1日,甲胎蛋白为5日,因此睾丸切除后即使肿瘤已完全切除,甲胎蛋白为1000时也需1月才能恢复正常。影像检查了解病变波及范围,须做腹部和盆腔CT扫描,拍摄胸片。如胸片未见肺转移,应做胸部CT扫描。骨和头部CT扫描则可限于有提示骨和中枢神经系统转移症状的病人。

## 治疗

### 精原细胞瘤

约70%精原细胞瘤都是临床Ⅰ期,虽然单由睾丸切除术,治愈率亦可达85%~95%(表206-1),但多数医疗中心仍愿加用主动脉旁照射2500 cGy。

约20%精原细胞瘤是Ⅱ期病变(腹部CT阳性),这些病人放射治疗治愈率可达90%。未由放疗治愈者,以后继以顺铂联合化疗(顺铂+依托泊苷〈etoposide〉,有时再加博来霉素〈bleomycin〉),常能治愈。如肿瘤横径>5 cm,或淋巴结转移已达多个解剖层面,或为Ⅲ期病变,则起步治疗最好是顺铂联合化疗而不做照射,治愈率70%~100%,视病情波及范围而定。

**表206-1**

**各期睾丸生殖细胞癌的存活期**

| 分期 | | 5年存活率 |
|---|---|---|
| Ⅰ期 | 病变限于睾丸 | 99% |
| Ⅱ期 | 病变发展至腹膜后淋巴结 | 98% |
| Ⅲ期 | 病变发展至膈上 | 80% |

**表206-2**

**一般条件差的界定**

(全为非精原细胞瘤性睾丸癌)

| 有以下任何一项: | |
|---|---|
| 1. | 乳酸脱氢酶(LDH)比正常上限>10倍,人绒膜促性腺激素(hCG)>50 000 IU/mL,或甲胎蛋白(AFP)>10 000 ng/mL |
| 2. | 任何原发性纵隔非精原细胞瘤性生殖细胞瘤 |
| 3. | 除肺以外的脏器转移(如骨,肝,脑等) |

### 非精原细胞瘤性生殖细胞瘤

临床Ⅰ期非精原细胞瘤性生殖细胞瘤的治疗应以睾丸切除术开始,治愈率70%,继以腹膜后淋巴结切除或作严密监护,后者可以发现早期转移,进行根治性化疗。大多数复发都在第1年,此时的精心监护应包括每月一次病史与体检、血清标志物和胸片;腹部CT扫描2月一次。第二年同样检查可改为4月一次;监护的第3~5年为每6月一次;再后每年一次。CT扫描可于5年后停止。体检包括对剩余睾丸的触诊,因为这些病人中约1%~2%对侧亦有原发瘤。腹膜后淋巴结切除的主要并发症是不慎切断交感神经丛,引起逆行射精(retrograde ejaculation)或射精障碍。腹膜后淋巴结切除时注意保护神经,95%以上病人都能保持前向性射精功能。有些医疗中心对高危(胚性为主或已侵入血管或淋巴结)临床Ⅰ期病例主张给予两个疗程的顺铂联合化疗。

对临床Ⅱ期、血清标志物持续增高或横径>3 cm的病例,以化学治疗为宜。其他Ⅱ期病例可做腹膜后淋巴结切除,术后常继以严密监护(见前述,但无需腹部CT扫描),或辅助化疗。睾丸癌即使已有淋巴结转移,手术治愈率也比其他癌瘤高。

### 化学治疗

博来霉素、依托泊苷和顺铂联合化疗,每3周重复1次,共3~4个疗程,可使70%已有转移的病例获得治愈,现已成为播散性睾丸癌的规范疗法。●有几项研究证明,这种疗法比一些新的备择疗法更为可取。●但是一般条件差(poor-risk)的病例(表206-2),以常规3药治疗,治愈率只有40%~60%。

未能被初期联合化疗治愈的30%转移性生殖细胞瘤,补救化疗(异环磷酰胺+顺铂+长春新碱或紫

杉醇)可使约20% ~25%病例获得治愈。大剂量卡铂和依托泊苷继以末梢血干细胞移植,治愈率为50%,很多医疗中心都以此法治疗。

## A 级论证文献

❶Williams SD, Birch R, Irwin L, et al. Disseminated germ cell tumors: Chemotherapy with cisplatin plus bleomycin plus either vinblastine or etoposide. N Engl J Med, 1987, 316: 1435 - 1440.
顺铂+博来霉素+长春碱或依托泊苷治疗播散性生殖细胞瘤,收效良好。

❷Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumors: A randomised trial. Lancet, 2001, 357: 739 - 745.
两种常规化疗方案治疗预后好的生殖细胞瘤的随机试验。

## 推荐阅读

Einhorn LH. Curing cancer: Testicular cancer. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99: 4592 - 4595.
睾丸癌是能治愈的癌,本文复习睾丸癌的治疗发展和现有疗法的治愈率。

Huyghl E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: A review. J Urol, 2003, 170: 5 - 11.
世界各地睾丸癌发生率相差很大,即使是邻近地区,亦不尽同,但从欧洲和美国近期出生队列看来,发生率正在增加。

Vaughn DJ, Gignae GA, Meadows AT. Long-term medical care of testicular cancer survivors. Ann Intern Med, 2002, 136: 463 - 470.
睾丸癌幸存者的长期医疗保健,本文着重指出基层医卫人员的作用。

(王贤才 译;朱美珍,袁梅琴 校)

# 第207章 前列腺癌

Eric J. Small

## 定义

前列腺癌(prostate cancer)是男子最常见的非皮肤癌,美国每年有新病例近200 000,每年死于此癌的约32 000人。因此它是男子第二位最常见癌症死亡原因。前列腺癌是单一组织学病变,临床表现则很不一,从低活性的临床症候不多到病情剧烈、迅速致死的临床表型,皆可见到。

## 流行病学和病理生物学

临床诊断的前列腺癌发生率,反映前列腺特异抗原(PSA)试验和筛查作用。在PSA试验推出前,美国每年诊断上报的前列腺癌新病例约19 000例,1993年为84 000例,1996年达到高峰,约诊断新病例300 000例。此后每年报告的前列腺癌发生率渐减至约200 000例,这个数字可能更接近每年由临床检出的病例数。自1990年以来,前列腺癌的死亡率约以每年1%的速率下降。各年龄组死亡率中,减低最多的是75岁以下男子。所有前列腺癌死亡人数中,75岁以上男子仍占2/3。现在还不能肯定死亡率下降是由于早期发现(筛查),还是治疗的改善。

前列腺癌的危险因素包括年龄增长,家族史,种族背景(黑人),膳食因素等。流行病学研究提示营养因素如减少脂肪摄入,补充豆类蛋白、番茄红素(lycopene)、维生素E和硒(selenium),对前列腺癌的发生可能有保护作用,但有关这方面的前瞻性资料还很少。美国黑人的前列腺癌发生率,几为白人的二倍。黑人诊断的前列腺癌常在较晚期,疾病特异性存活率黑人也较低。生物、遗传和环境因素的差异以及获得医疗保健的机会等在这里的作用,仍未充分明了。做过输精管切除术(vasectomy)和良性前列腺肥大(benign prostatic hypertrophy;第129章)都不会使患前列腺癌的风险增加。但前列腺上皮内瘤形成(prostatic intraepithelial neoplasia;PIN)特别是高度病变已被认为是癌前病变,故如活检时见到此型改变,以后发生癌症的风险增加。

早发性前列腺癌患者的亲属中,前列腺癌似亦常见。分子水平上,1号染色体Q24带似有一发生前列腺癌的易感位点,不过前列腺癌病人中,有此位点改变的不到10%。

## 临床表现

病变尚限于腺体本身的早期病例可无症状。发生梗阻性排尿症状如尿排尿等待(hesitancy),排尿中断,排尿无力等,一般反映局部晚期病变,已长入尿道或膀胱颈,虽然这些症候与良性前列腺肥大(第129章)并无不同。局限性晚期肿瘤也能引起血尿(hematuria)和血性精液(hematospermia)。已波及局部淋巴结的前列腺癌,有时可致下肢浮肿,或感盆腔及会阴部不适。转移最常见于骨,常亦无症状,但也可能剧痛难忍。骨转移还能引起病理骨折,或压迫脊髓。前列腺癌很少以脏器转移症候出现,但在其自然病程的后期和激素治疗失败后,也能发生肺、肝、胸膜、腹膜和中枢神经系统转移。

## 检查和诊断

60%以上前列腺癌皆无症状,完全是由于筛查PSA水平增高而诊断的。直肠指诊(digital rectal exa-

mination)触及结节,是次常见临床表现,一般皆须活检。由于排尿梗阻、盆腔或会阴不适、下肢浮肿及显症性骨病变等晚期症候而诊断的前列腺癌则要少见得多。

直肠指诊诊断前列腺癌的敏感性和特异性虽不高,但由结节或硬结区取样活检,则有50%机会发现癌,提示所有触及结节的男子都应做前列腺活检。PSA水平的敏感性虽高得多,但特异性不高,因为良性前列腺肥大和前列腺炎等情况都能引起PSA水平的假阳性增高(第129章)。如以PSA 4 ng/mL为阈界,70~80%肿瘤都能检出。但在PSA水平<4 ng/mL的病例中,也有4%~9%病人为癌。单项PSA水平>10 ng/mL对癌的阳性预测值(positive predictive value)>60%,但PSA水平在4~10 ng/mL范围时,阳性预测值只约30%。测定循环中未结合PSA分数(游离PSA百分数),有助于PSA水平4~10 ng/mL病人前列腺癌与良性病变的鉴别,游离PSA似为前列腺癌的独立预测指标,如以游离PSA<25%为界,95%癌都能检出,而使不必要的活检减少20%。

PSA水平增高,或游离PSA<25%,或直肠指诊时发现异常,应做直肠内超声及活检。一般须由6处(两侧的基底、中部和顶部)取样活检。高危病人须作精囊活检。骨扫描一般只限于PSA>10 ng/mL时,而PSA<20 ng/mL的病例,腹部和盆腔CT扫描及磁共振成像(MRI),一般皆无所获。

前列腺癌的预后与组织学分度和波及范围(分期)相关。前列腺癌95%以上都是腺癌(adenocarcinoma),常为多灶性。组织学分为1~5度;Gleason评分是指每份组织样本中两项最常见组织学改变的总和,从2(1+1)到10(5+5)。肿瘤一般分为分化良好(Gleason评分2,3,4),分化中度(Gleason评分5,6,7)和分化不良(Gleason评分8,9,10)。

临床分期是根据体检、影像检查和病理改变等反映的病变范围确定的。T1期未触及前列腺癌,只能由病理检查发现,即因良性肥大经尿道切除后意外检出的(T1a和T1b),或为PSA水平增高而于活检时发现(T1c,这是诊断时最常见的临床分期)。T2期肿瘤已可触及,似尚限于前列腺内(1叶为T2a,2叶为T2b)。T3期肿瘤扩展超过前列腺囊(T3a为局限,T3b为累及精囊)。T4为肿瘤已侵入周邻组织,如膀胱颈,尿道外括约肌,直肠,肛提肌,盆腔侧壁等。淋巴结转移可能是微观的,只能由活检或淋巴结切除查悉,也可能是影像检查时即能看出。远处转移主要到骨,偶为脏器转移。

**表 207-1**

**前列腺癌的治疗方法**

| 癌瘤范围 | 治疗选项 |
|---|---|
| 限于脏器:低风险(一般T1或T2,GS<7,PSA<10) | · 监护<br>· 根治性前列腺切除术<br>· 前列腺外束放疗<br>· 近距放疗 |
| 限于脏器:中度风险(一般T2或GS 7,或PSA 10~20) | · 根治性前列腺切除术<br>· 前列腺外束放疗,亦可用于盆腔,必要时雄激素剥夺(AD)<br>· 近距放疗 |
| 限于脏器:高风险(一般T3,或GS>7,或PSA>20) | · 根治性前列腺切除术(必要时加辅助性放疗)<br>· 前列腺及盆腔外束放疗(常加AD)<br>· 近距放疗加放疗(常加AD) |
| 局部治疗后PSA攀升 | · AD:抗雄激素单项治疗或结合AD<br>· 补救性放疗(已切除前列腺病例)<br>· 监护<br>· 试验疗法 |
| 淋巴结阳性 | · 监护<br>· AD<br>· 盆腔或前列腺放疗+AD<br>· 试验疗法 |
| 转移性:未治<br>抗激素性前列腺癌 | · AD<br>· 二线激素<br>· 化疗<br>· 试验疗法 |

GS = Gleason 评分;PSA = 前列腺特异性抗原。

## 预防

目前对前列腺癌尚无已被证实的预防方法。流行病学研究提示低脂膳食,高豆类蛋白摄入,补充硒和维生素E,可使前列腺癌的发生减少。现正进行前瞻性随机试验中。

## 治疗(表207-1)

### *治疗原则*

局限性前列腺癌的主要治疗方法有:(1)观察等待;(2)剥夺雄激素;(3)耻骨后或会阴根治性前列腺切除,术后必要时前列腺缘和盆腔放疗;(4)外束放

疗;(5)近距放疗(永久或暂时性放射粒源植入),必要时前列腺缘和盆腔外束放疗。

治疗应根据病人并存病变、预期寿命、治愈可能以及各种疗法相关潜在疾病的发生率等,因人制宜地决定。要综合手术、放疗和雄激素剥夺等多种方法,积极治疗。对发生全身性微转移可能性大的高危病人,剥夺雄激素外还常结合放疗。发生微转移可能性极大的病例,可能以只做全身治疗而不同时施加局部治疗为宜。

PSA 筛查使得很多尚未触及的肿瘤被早期发现,对他们以常规临床方法进行分期就嫌不足。要少强调临床分期,而更多着眼于 PSA 和其他有关转归的预测因素。要通过周密的风险评估,找出适合根治性局部治疗的病例。

有几项研究已证明:血清 PSA 水平,临床分期和 Gleason 评分能用来预测前列腺切除术后的最终病理分期,而且是独立提示外束放疗或根治性前列腺切除术后的存活率的预测因素,而无需 PSA 增高。如一组放疗病例,临床分期 T3 及以上,PSA > 10,活检 Gleason 评分 7 以上,都是提示转归不良(死亡或 PSA 增高)的危险因素:没有这些不利因素(境况佳)的病例,无 PSA 增高的 5 年存活率为 85%;有一项不利因素(境况中等)的为 65%;有 2 ~ 3 项不利因素(境况差)的为 35%。根治性前列腺切除术病例组的统计亦与此相似。根治性前列腺切除术后取样活检阳性百分数也是提示转归的独立预测因素,与病人商讨治疗方法时可以引用(表 207-2)。

**表 207-2**

**根治性前列腺切除术后 4 年无发展存活率与活检阳性百分数的关系**

| | 活检阳性 ≤34% | 活检阳性 34% ~50% | 活检阳性 >50% |
|---|---|---|---|
| 境况佳(一般 T1 或 T2, GS < 7, PSA < 10) | 95% | 88% | 74% |
| 境况中(一般 T2, GS 7 或 PSA 10 ~ 20) | 88% | 50% | 20% |
| 境况差(一般 T3, GS > 7, 或 PSA > 20 | 68% | 25% | 18% |

仿 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol, 2000, 18:1164 - 1172. 风险定义见正文。

GS = Gleason 评分;PSA = 前列腺特异抗原。

## 低、中危病变

据一项对 75 岁以下临床分期为 T1b、T1c 和 T2 前列腺癌病人的随机试验,根治性前列腺切除术可使死于前列腺癌的相对风险比观察等待组减低 50%(绝对风险减低 2%),但是尽管转移风险明显减低,总体死亡率仍无改变。两组对生命质量的不利影响各异,根治性前列腺切除术功能障碍、尿漏多见。而观察等待组的尿路梗阻症状较多,不利影响的幅度是相似的。[1,2]在这项研究中,不是常规都做保存神经的根治性前列腺切除术,很多患者的病损已能触及,因此对以新手术法治疗的未到这样晚期的病例影响如何,仍待澄清。非随机资料提示:对预期寿命不到 10 年、肿瘤 Gleason 评分为 2,3,4 的病例,可以谨慎应用观察等待疗法。而对于原来健康、有前述高危特征(PSA > 10, Gleason 评分 = 7,或临床分期 T3 及以上)的年轻男子,观察等待疗法也许就欠稳妥。中危肿瘤是否适用观察等待疗法,尚有争议。雄激素剥夺作为局限性病变的主要疗法,尚未做过周密研究,但对希望接受某种治疗而又不很或不适合前列腺切除术及放射疗法的病例,以此法治疗的正在增多。

本来预期寿命在 10 年以上,无重要并存疾病的 T1 或 T2 前列腺癌病人,适合手术或放疗的根治性局部治疗。长期存活率极佳。肿瘤 T1 或 T2, Gleason 评分 7 以下,8 年存活率 85% ~ 95%。肿瘤 T1 或 T2, Gleason 评分 8 ~ 10,8 年存活率约 70%。

采用保存神经和精密解剖的手术操作,可使术后发生尿失禁和阳痿(impotence)的风险减低。据报道,术后发生尿失禁(urinary incontinence)的病例不到 10%。术后是否发生阳痿,决定于很多因素,包括病人年龄,术前勃起(erectile)功能,癌症波及范围,是否采用保存神经的手术方法等。一般报道的阳痿发生率是 10% ~ 50%。根治性前列腺切除术后,PSA 应不复测得,如仍有 PSA 检出,提示尚有癌细胞残留,或在局部,或在转移部位。辅助性术后放疗功效尚未证实,故除非仍有 PSA 或 PSA 再现,暂可不必。

常规外束放疗正在被三维适形放疗(three-dimensional conformal radiation therapy)(3D-CRT)所取代,因为它能对靶组织应用更大剂量而毒性较小;但此举是否确能带来任何临床效益,尚须为随机试验所印证。近距放疗(brachytherapy)即把永久或暂时性放射性粒源(radioactive seeds)直接置于前列腺,适用于囊内病变,跨膜发展甚微的病例,亦可与外束放疗联合应用。

## 高危病变

有不利特征(Gleason 评分 8～10,PSA＞10,分期T3)的病例,发生淋巴结和微转移的风险高,一般须做严格的局部治疗,佐以雄激素剥夺,后者与放疗有协同作用。总的说来,临床试验提示:雄激素剥夺4个月加放疗,可使具有中危特征的病例局部控制提高,无进展生存期延长,而长期雄激素剥夺(约3年),则可使有不利特征的高危病人局部控制、无进展生存期和总生存期都比放射治疗时好。[●,●] Gleason 评分7的T3病人,转归中等,8年存活率约70%,而 Gleason 评分8～10的T3期病人,放疗后8年存活率约50%。

## 复发

以放疗或前列腺切除术治疗的病人,由PSA增高查出复发的接近50%。局部复发明显的适选病例,可以考虑局部补救疗法(以前作放疗的病人,可予手术;以前以手术和雄激素剥夺疗法治疗的,可做放疗)。但就生存期而言,早期激素治疗似比补救性激素治疗要好。[●,●]

## 晚期病变

根治性前列腺切除病人发现淋巴结微转移时,立即实施雄激素剥夺疗法,比查出骨转移后再做雄激素剥夺的生存期长。[●] 同样,淋巴结受累风险大而接受外束照射的病例,同时给予短程激素治疗亦可受惠。[●]

新诊断的已有转移的前列腺癌,治疗以雄激素剥夺为主,约80%～90%病例症状减轻,病变消退。剥夺雄激素可做睾丸切除术(orchiectomy),亦可以药物去势(medical castration),即促黄体激素释放激素(LHRH)激动剂如醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate),醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)等,疗效与雌激素疗法相当而更安全。

有些病人在LHRH激动剂治疗第1周,由于促黄体激素(LH)和睾酮大量涌出(72小时达其顶峰),可使症候暂时加剧,故初次注射LHRH时,应同时给予抗雄激素药如氟他胺(flutamide),比卡鲁胺(bicalutamide),尼鲁米特(nilutamide)等,以防肿瘤症候的突发。药物去势可在4周内达成。淋巴结阳性及高危局限性(或复发性)前列腺癌时,激素敏感性持续5～10年,但已有明显转移的病例,激素敏感性只有18～24月。清除雄激素的最常见副作用有性欲丧失,阳痿,发热潮红,体重增加,疲惫,贫血,骨质疏松等。二磷酸盐(bisphosphonates)可使与雄激素剥夺有关的骨矿质丧失减轻。[●]

## 激素抵抗性前列腺癌

对雄激素剥夺出现抗性的最先表现是在睾酮减至无睾水平(anorchid level)情况下,PSA水平增高。约20%病例在继续应用LHRH激动剂的情况下停用抗雄激素药物(氟他胺,比卡鲁胺,尼鲁米特),即可使PSA水平下降,症状亦见改善,疗效可保持4～24月以上。如此法处治失败,可用二级激素疗法,如酮康唑(ketoconazole)或雌激素。此后再以化学治疗,如米托蒽醌(mitoxantrone)+皮质类固醇或雌莫司汀(estramustine)+紫杉醇类(taxane),即可收效。一般来说,最好(虽然不够全面)的随访方法就是反复测定PSA水平,减低50%以上,可能即有临床意义。

## 姑息疗法

很多晚期前列腺癌病人都因骨痛和功能障碍而使生命质量受到影响,故治疗时还须对此给予适当处理。除常用镇痛剂外,糖皮质激素亦可用作抗炎药,缓解骨痛。广泛性骨转移,疼痛不易为镇痛剂及局部照射(第29章)控制时,可用锶-89和钐-153,二者在骨转移处选择性浓缩,70%以上病例,用药后疼痛可望缓解。

## 预后

一般说来,Gleason 评分2～4的病例,无论放疗还是手术,10年无PSA发展的存活率约70%～80%,Gleason 评分5～7病例达此疗效的为50%～70%,Gleason 评分8～10的病例为15%～30%。根治性前列腺切除术后PSA攀升时间,PSA能被检出

时间,前列腺切除时 Gleason 评分,以及 PSA 水平倍增时间等,都是重要预后参数。预后良好病人,7 年中发生骨转移的概率是 20%,预后不良病例为 80%。

有淋巴结微转移的患者,雄激素剥夺疗法的 10 年生存期似在 80% 以上。已有明确转移病例,经此治疗的中位存活期为 3 ~5 年。激素抵抗患者如症状甚少,中位存活期约 20 月,如有严重症状,则约 8 ~12 个月。

## 今后展望

分子标志不但能帮助鉴定有发生进行性病变风险的人,还能用作治疗指示靶。对雄激素受体认识的提高,有可能开发出特异性激素疗法,也能使现有药物得到更合理的应用。

### A 级论证文献


❶Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful watiing in early prostate cancer. N Engl J Med, 2002, 347: 781 – 789.
根治性前列腺切除术与观望疗法治疗早期前列腺癌的随机对照试验。

❷Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Quality of life after radical prostatecromy or watchful waiting. N Engl J Med, 2002, 347: 790 – 796.
根治性前列腺切除术或观察等待后的生活质量。

❸Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med, 1997, 337: 295 – 300.
放疗加戈舍瑞林治疗局限性晚期前列腺癌可使患者的存活率提高。

❹Messing EM, Manola J, Saorsdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenctomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med, 1999, 341: 1781 – 1788.
根治性前列腺切除术后立即应用激素治疗和观望的比较。

❺Roach M 3rd, DeSivio M, Lawton C, et al. Phase Ⅲ trial comparing whole-pelvi versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. J Clin Oncol, 2003, 21: 1904 – 1911.
全盆腔放疗与只限前列腺放疗以及新辅助疗法与辅助疗法 + 雄激素抑制的Ⅲ期比较试验。

❻Smith MR, McGovern F, Fallon M, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med, 2001, 345: 948 – 955.
前列腺癌病人雄激素剥夺疗法期间帕米膦酸预防骨质丧失的作用。


### 推荐阅读


Frankel S, Smith GD, Donovan J, et al. Screening for prostate cancer. Lancet, 2003, 361: 1122 – 1128.
有关前列腺癌筛查的简要评述。

Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: An update of the evidence for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2002, 137: 917 – 929.
本文是作者等根据美国预防工作专家组的最新证据,为前列腺癌筛查提出的意见。

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, 1999, 281: 1591 – 1597.
这是一份专题讲座论文,讨论前列腺癌病人根治性前列腺切除术后 PSA 复发的自然进展过程。

Small EJ, McMillan A, Meyer M, et al. Serum PSA decline as a marker of clinical outcome in hormone refractory prostate cancer patients: Association with progression-free survival, pain endpoints and survival. J Clin Oncol, 2001, 19: 1304 – 1310.
本文作者等的研究证明:抗激素性前列腺癌病人血清 PSA 水平下降 50% 以上,似与临床各种转归高度相关。


(王贤才 译;袁梅琴,朱美珍 校)

第 208 章

# 骨肿瘤

Daniel I. Rosenthal

肿瘤累及骨,可能是由于:(1)骨或骨髓细胞的瘤性转化;(2)其他脏器肿瘤对骨的转移播散;(3)周邻组织的局部侵袭。以上 3 种机制中,转移瘤是最常见的。

## 转移瘤

有几种常见癌常累及骨。在女子,乳腺癌(第 204 章)是发生骨转移的最常见原发癌,肺癌(第 198 章)虽居次位,相距甚远,但其发生率正在增加。男子最常见原发癌是前列腺癌(第 207 章),以下是肺、肾、消化道和甲状腺等处肿瘤。

任何时候发现骨有破坏性病变,都应注意确定它是原发还是继发的。骨转移性病变放射线及其他影像检查时,一般是构成浸润性破坏性改变。与原发瘤比较,转移性病变时软组织肿块常甚少或无。乳腺和前列腺癌一般是在骨内引起溶骨和造骨兼备的混合性改变,而肺和肾癌(第 203 章)时则纯为溶骨性。

还应建议放射性同位素骨扫描,以确定病变是否为孤立性,因为转移瘤常为多发性。检查转移瘤,同位素骨扫描一般比平片敏感。如再做单光子发射计算体层摄影(SPECT),还可使同位素扫描的敏感性更为提高。因此很少以放射线检查来鉴定骨转移,唯一的例外是多发性骨髓瘤(第 196 章),此时做同位素扫描,假阴性率不少。近来临床上倾向于对早期无症状病例,暂缓筛查。

磁共振成像(MRI)可能敏感性更高,特别是对侵害脊椎的病变。有些专家甚至主张做全身 MRI,但是尽管近来在快速成像脉冲序列上已取得进步,但以 MRI 检查整个骨骼,仍很费时、复杂(第 7 章)。

如病灶不止一个,则原发瘤可能是在骨外。骨肉瘤虽能转移到骨的其他部位,但通常都是病变晚期才会出现的情况,发生在肺转移后。

如病变为多发性,而原发瘤又不明显,最好是考虑活检诊断,而不是对原发瘤扩大追索(第 210 章)。针吸活检对多数骨部位都能安全施行,也是最直接的诊断途径。遗憾的是总有一定数量以转移癌出现的病例,虽经多方努力,原发瘤仍未获悉。

化疗及激素治疗对转移性病变能否收效,是由原发瘤决定的。大多数转移性病变都能以放射姑息处置。二磷膦酸盐类(bisphosphonates)新药,现知也有症状缓解作用,还可能使病情的进展放慢(第 204 章)。如已在结构上深受其累,而病人情况尚有可为,则应考虑手术矫治,使情况稳定下来,保存剩余功能。

## 直接侵袭

周邻脏器或软组织肿瘤对骨的直接侵袭不常见。这种并发症最常见的病因是肺癌(第 198 章)对肋骨和椎骨的侵害。椎旁淋巴结病有时亦可累及椎骨。深部软组织肉瘤亦可累及骨,但考虑到这些病变往往就在骨的附近,因此发生这种事件还是相对罕见的。同位素骨扫描可以排除骨受累。但对阳性骨扫描亦须慎重对待,因为肿瘤边缘的反应性改变,亦可使骨扫描变“热”。故应由计算体层摄影(CT)或 MRI 核实。

## 原发性骨肿瘤

骨的任何细胞成分都能发生原发性骨肿瘤。肿瘤可能是恶性也可能是良性的。但从良性到恶性,往往是一个连续的发展系列。因此对多数病变来说,充分诊断不仅要确定肿瘤类型,还须明确组织学的恶性

"度"。有些肿瘤还常表现为不同的细胞型和度。影像检查最能反映组织学情况,而临床表现则是由侵袭性或恶性最强的成分决定的。一般说来,病变分化程度愈好(较低度),与其起源组织也愈近似。高度恶性病变影像检查时相互近似性亦大。

肿瘤可能是散发的,如作为广泛性(有时是遗传性)肿瘤性病变的一部分,也可能是前体病变的变性(degeneration)产物。几乎任何可使骨重建长期加速的情况,都能导致肿瘤的发生,如 Paget 病(第 263 章)、感染、辐射、骨梗死、良性骨病变等,都是如此。

做好肿瘤分期,需有 4 方面信息:肿瘤类型,组织学分级,局部范围,转移情况。组织类型和分级由活检提供。这些病变的活检,必须规范严谨,以免干扰今后治疗。因此活检时应注意采取代表性组织,保持结构完好,以利必要时根治性切除的实施。这样的切除一般要求把活检径路连同肿瘤一起切除。

局部范围可由影像检查确定。平片对所有病例来说都是重要的。CT 或 MRI 都可用来检测软组织和骨髓波及范围。如疑为恶性病变,应做同位素骨扫描,确定病变是否为孤立性,还须拍胸片最好是由 CT 以排除肺转移。

良性骨肿瘤一般较小,常无痛楚。其中最常见(也是意义最小的)是骨岛(bone island)。这些无症状病变是在成年期长出的,缓慢增大,终至退化。一般是在放射线上意外发现的。骨岛在同位素扫描时一般不能发现,但大病变对同位素可能也会有些摄取。良性软骨瘤包括骨软骨瘤(osteochondroma)和软骨瘤(内生软骨瘤)(enchondroma)等是发生率上次于骨岛的病变,一般亦无痛楚,除非合并病理骨折、周邻软组织发炎(滑囊炎)或恶变。有疼痛的良性肿瘤如骨样骨瘤(osteoid osteoma)、成软骨细胞瘤(chondroblastoma)、巨细胞瘤(giant cell tumor)、软骨黏液样纤维瘤(chondromyxoid fibroma)等。治疗这些肿瘤,只需有限切除即可。如影像检查已能确诊,又无需切除以解除症状,则只需观察即可。

最常见的骨恶性瘤是多发性骨髓瘤(multiple myeloma)(第 196 章)。其次是骨肉瘤(osteosarcoma)(成骨肉瘤,ostegenic sarcoma),发生率虽低于多发性骨髓瘤,但仍比其他任何骨恶性瘤常见(图 208-1)。骨肉瘤有两个高峰发病年龄段,一在年届二旬时,另一为五至六旬,此时常作为 Paget 病前驱病变的并发症而出现。最常见部位是股骨远端和胫骨近端。骨







**图 208-1** A,肱骨成骨肉瘤。注意肱骨上半段的破坏性大病变。软组织有一环形肿块,肿瘤钙化隐约可见。软组织肿块下缘,可见骨膜隆起(Codman 三角)。B,化疗后,软组织肿块似稍缩小,骨化则大为加剧,肿瘤边缘似已悉由骨膜骨构成。

肉瘤虽也有低度恶性的，但大多都是高度恶性。碱性磷酸酶水平常增高，增高幅度与预后相关。当前治疗是联合化疗和截肢（如有可能，尽量做保留肢体的手术）。经此治疗，存活率可望达到85% ~90%。约10%病例就诊时已有转移，如不治疗，不出1年即可死亡。即使是已有肺转移的病例，同时切除肺病变加化疗，长期存活率亦可达20%。

Ewing肉瘤和淋巴瘤由于组织学和放射线征的类似，分类归入圆形细胞病变。Ewing肉瘤常见于儿童和青年，而原发性骨淋巴瘤（常为非Hodgkin型；第195章）则发生在年龄较大的人。二者可能不易区分。Ewing肉瘤发生机制仍未明了，但是近来分子遗传学方面的进步，发现Ewing肿瘤家族（Ewing及原发性神经外胚层肿瘤）的细胞中有一典型易位（一般为t〈11:22〉）。易位产生的嵌合蛋白（EWS-FLI 1），可能与肿瘤转化有关。Ewing肉瘤为高度恶性的病变。此瘤有一特征，常以局部和系统性症状如发热、发冷、不适等而类似感染。化疗和手术的治愈率为60%。在常规4药化疗基础上，增加异环磷酰胺（ifosfamide）和依托泊苷（etoposide），可使无转移病例的存活率提高。❶

软骨肉瘤通常是四旬、五旬和六旬的病变，与骨肉瘤和Ewing肉瘤不同，软骨肉瘤恶性度差异较大，多数病变都是低度或中度恶性的。放疗和化疗对肢体的大病变相对无效，但手术治愈率可达85%。小病变（如颅底肿瘤）质子束照射收效极佳。

## A级论证文献

❶Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med, 2003, 348: 694 - 701.
本文证明在常规化疗基础上，加用异环磷酰胺和依托泊苷治疗Ewing肉瘤和骨的原始神经外胚层肿瘤，可使患者存活率提高。

## 推荐阅读

Fiorenza F, Abdud A, Grimer RJ, et al. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. J Bone Joint Surg Br, 2002, 84: 93 - 99.
作者等的研究证明：软骨肉瘤局部控制和患者存活率的相关因素是：局部复发与肿瘤大小和手术切缘不足有关，生存期则决定于肿瘤恶性度和局部复发；但局部复发如无转移，5年累计生存率仍可达64%。

Scully SP, Ghert MA, Surakowski D, et al. Pathological fracture in osteosarcoma: Prognostic, importance and treatment implications. J Bone Joint Surg Am, 2002, 84A: 49 - 57.
病理骨折是提示骨肉瘤预后不良的因素，经过精心挑选的病例，挽救肢体与截肢手术的结局是相似的。

West DC. Ewing sarcoma family of tumors. Curr Opin Oncol, 2000, 12: 323 - 329.
有关Ewing肉瘤类肿瘤细胞遗传学近顷进展的优秀评述。

（王贤才，郭罴甫 译；曾汉英，袁梅琴，余益吾 校）

# 第209章
# 黑色素瘤和非黑色素瘤性皮肤癌

Lynn Schuchter

## 黑色素瘤

### 流行病学

世界各地黑色素瘤(melanoma)正以每年约5%的速率增加,现在估计每75人中就有1人有生之年将被诊断患有黑色素瘤。美国每年约有51 000新黑色素瘤病例,约8000人死于此瘤。发生率增加估计与阳光接触有关,特别是生后早年的接触。黑色素瘤是死于皮肤恶性病变的主要原因,在美国,约占所有癌症死亡的1% ~2%。任何年龄皆可受累,诊断时的中位年龄是50岁。黑色素瘤主要是白人多,黑人、亚洲人和西班牙裔发生率都极低。

### 发生机制和危险因素

阳光特别是紫外线照射(第19章),是发生黑色素瘤的重要因素。黑色素瘤源出黑色素细胞(melanocytes),后者主要位于表皮基细胞层,以酪氨酸酶(tyrosinase)合成黑色素(melanin),防止紫外线的病变(第471章)。综观世界各地白人中黑色素瘤的发生率,一般与纬度为反相关性,即越是接近赤道,发生率一般越高,而愈是接近极地,发生率也愈低。白肤金发蓝眼而有雀斑的人,比肤色黝黑的人更易被日光晒伤,黑色素瘤的发生率也高。日晒方式可能也有重要影响:间歇性剧晒比长期日晒更易发生黑色素瘤,故起疱性日晒伤(blistering sunburns)特别是在儿童时期发生的,发生黑色素瘤的风险更大。

典型或良性痣(黑色素细胞痣,melanocytic nevi;彩页14图209-1)数量多的人,发生黑色素瘤的风险也较高。起源于黑色素细胞痣的黑色素瘤,在黑色素瘤中约占18% ~85%。发育不良性痣(dysplastic nevi)是黑色素瘤的重要前体病变,也是风险增加的重要标志。有发育不良性痣的人,约6%在其有生之年将发生黑色素瘤,如果他还有黑色素瘤家族史,则发生风险将高达80%。至少约5%的人有1个以上发育不良性痣。与黑色素瘤有关的其他危险因素还有黑色素瘤家族史,黑色素瘤个人史,其他皮肤癌等。

### 遗传学

约10%黑色素瘤病人有黑色素瘤家族史。有些患者是在家族性非典型痣和黑色素瘤综合征(亦称发育不良性痣综合征)的情况下发生的。该综合征的含义是在一个或一个以上一或二级亲属中发生黑色素瘤,并有大量(常在50个以上)痣存在,其中有些是发育不良性痣。有此综合征的人,发生黑色素瘤的风险明显增加,估计可达55%甚至是100%。

对黑色素瘤的易感性(susceptibility)是由几个染色体位点决定的,其中最重要的是 *p16/CDKN2A*,这是位于染色体 *9p21* 上的基因。该基因是在细胞周期调节中起核心作用的一批分子中的一员。现在已有测试 *p16/CDKN2A* 位点突变的方法,但临床应用还很有限,因此目前对该测试法还不推荐应用。

### 预防和筛查

预防黑色素瘤的最重要措施是减少过多日晒,特别是中午的曝晒。防止日晒伤。推荐使用防晒因子(SPF)≥15的防晒剂(sunscreen products)和防护服,尽管它们在防止黑色素瘤性皮肤癌上似有作用,但正

规敷用防晒剂对黑色素瘤的防护作用,并未得到明确证实。防晒剂主要是阻断紫外(UV)线 B,后者被认为是引起皮肤癌的主要因素。新防晒剂还能阻断 UVA 线,后者据信亦与黑色素瘤的发生有关。

皮肤癌筛查作用,无论是自查还是基层保健人员检查,仍有争议(第 11 章)。很多公卫专家不主张对成人做此筛查,有些公卫机构则主张这样做。根据痣的类型和数量,黑色素瘤家族史,曾患黑色素瘤,严重日晒伤史等,医生就能确定哪些人发生黑色素瘤的风险高,哪些人可能受惠于筛查项目。在几项群体研究中,通过筛查都已找出尚能治愈的较早期黑色素瘤。临床医师、其他基层保健人员和公众都应接受有关黑色素瘤早期病征和对可疑性病变必须及时活检的教育。

有临床非典型痣(彩页 14 图 209-2)特别是有黑色素瘤家族史的人,都须接受正规监护。每 6 ~ 12 月应做一次正规皮肤检查,最好留下系列照相记录。

## 临床表现

早期检查和发现黑色素瘤,是提高患者存活率的关键。要从色素性病变的临床外观和现有痣的形态、颜色及表面改变,识别黑色素瘤的早期病征(第 472 章,第 476 章)。多数病人都反映黑色素瘤处原为一痣。色素性病变如有瘙痒、烧灼感或疼痛,更为可疑,不过黑色素瘤一般是没有局部不适的。出血和溃疡已是黑色素瘤较晚期的病征。黑色素瘤大多是不同程度的棕褐色,但也有黑色、蓝色或发红的。提示黑色素瘤的 ABCD 征是非对称性(Asymmetry),边缘不规整(Border irregularity),颜色不一(Color variation),直径(Diameter) >6 mm。

皮肤黑色素瘤可分为 4 个亚型,浅表性扩张性黑色素瘤(superficial spreading melanoma),在所有黑色素瘤中约占 70%,可见于任何解剖部位(彩页 15 图 209-3)。恶性雀斑样痣黑色素瘤(lentigo maligna melanoma),约占所有黑色素瘤的 4% ~10%,常见于老人的日晒区皮肤,一般是头颈部(彩页 15 图 209-4),临床表现为斑性病变(平伏),源出恶性雀斑样痣。结节性黑色素瘤(nodular melanoma)(彩页 15 图 209-5)约占 15% ~30%,为迅速增大的隆起或息肉样病变,常为蓝色或黑色。ABCD 征不能用于结节性黑色素瘤。肢端雀斑样痣性黑色素瘤(acral lentiginous melanoma)为掌、趾和甲下的暗黑色的扁平或结节性病变,此型黑色素瘤估计与阳光无关。

## 诊断

任何疑为黑色素瘤的病变,都应完全切除并送活检,切缘要包括 1 ~2 mm 正常皮肤和一些皮下脂肪。病变太大不能切除时,可做切开活检。但浅表刮削性活检,刮除术,冷冻手术,激光,电干燥法(electrodesiccation)等,对疑为黑色素瘤的病变皆属禁忌。其他可能与黑色素瘤混淆的病变如蓝痣,色素性基底细胞癌,脂溢性角化病,血管瘤等(表 209-1)。

## 预后因素和分期

### 预后因素

最重要的单项预后因素是原发病变的侵袭深度(Breslow 厚度),即从表皮顶至下方真皮的毫米数。厚度增加,发生微淋巴结转移、复发和死于黑色素瘤的风险都随之增加。黑色素瘤厚度 <1 mm 的病人,10 年存活率 80% ~90%,而黑色素瘤厚度 >4 mm 时,10 年存活率只有 40% ~50%。淋巴结受累数因与远处转移的风险相关而影响到存活率,故为原发病变

**表 209-1**

**普通痣、发育不良性痣和黑色素瘤的临床特征**

| 病变 | 特征 |
|---|---|
| 普通获得性痣 | 常较小,平伏,圆形;边缘不整,光滑,界限分明;着色匀一,一般褐色,深浅改变不过两种;任何部位皆可出现,一般 <6 mm |
| 发育不良性痣(非典型痣) | 主要见于躯干;常较大,一般 >5 mm,有扁平部分;边缘为典型绒毛状,边界不清。形态为圆形、卵圆或形态怪异。通常为棕褐色,但可杂有暗褐、粉红和黄褐色斑点;有些人只有 1 ~5 个痣,有人在 100 个以上 |
| 黑色素瘤 | 边缘较不规整,病变常较大(>6 mm),颜色很不一致:棕褐,棕黑,黑色,淡红,红色,灰白,蓝色,白色等 |

表 209-2

**黑色素瘤的 TNM 分类**

| T 分类 | 厚度 | 溃疡状态 |
|---|---|---|
| T1 | ≤1.0 mm | a：无溃疡形成，水平Ⅱ/Ⅲ<br>b：有溃疡形成或水平Ⅳ/Ⅴ |
| T2 | 1.01～2.0 mm | a：无溃疡形成，水平Ⅳ/Ⅴ<br>b：有溃疡形成 |
| T3 | 2.01～4.0 mm | a：无溃疡形成<br>b：有溃疡形成 |
| T4 | >4.0 mm | a：无溃疡形成<br>b：有溃疡形成 |
| **N 分类** | **淋巴结转移数** | **淋巴结转移肿块** |
| N1 | 1个 | a：微转移*<br>b：宏观转移† |
| N2 | 2～3个 | a：微转移*<br>b：宏观转移†<br>c：迁徙转移或卫星病灶但无淋巴结转移 |
| N3 | 淋巴结转移4个以上，或淋巴结聚集成块，或迁徙转移或卫星病灶并有淋巴结转移 | |
| **M 分类** | **部位** | **血清乳酸脱氢酶** |
| M1a | 远处皮肤、皮下或淋巴结转移 | 正常 |
| M1b | 肺转移 | 正常 |
| M1c | 所有其他脏器 | 正常 |
| | 任何远处转移 | 增高 |

*微转移是在前哨淋巴结或选择性淋巴结切除后诊断的。

†宏观转移是指临床能查到淋巴结转移，并由治疗性淋巴结切除证实或淋巴结转移已有肉眼可见的囊外扩张。

由 Balch CM, Buzaid AC, Soong ST, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol, 2001, 19: 3635－3645.

表 209-3

**黑色素瘤不同 TNM 和分期的存活率**

| 病理分期 | TNM | 厚度(mm) | 溃疡形成 | 阳性淋巴结数 | 淋巴结大小 | 远处转移 | 10年存活率±SE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ⅠA | T1a | 1 | 无 | 0 | － | － | 87.9±1.0 |
| ⅠB | T1b | 1 | 有，或水平Ⅳ/Ⅴ | 0 | － | － | 83.1±1.0 |
| | T2a | 1.01～2.0 | 无 | 0 | － | － | 79.2±1.1 |
| ⅡA | T2b | 1.01～2.0 | 有 | 0 | － | － | 64.4±2.2 |
| | T3a | 2.01～4.0 | 无 | 0 | － | － | 63.8±1.7 |
| ⅡB | T3b | 2.01～4.0 | 有 | 0 | － | － | 50.8±1.7 |
| | T4a | >4.0 | 无 | 0 | － | － | 53.9±3.3 |
| ⅡC | T4b | >4.0 | 有 | 0 | － | － | 32.3±2.1 |
| ⅢA | N1a | 任何 | 无 | 1 | 微观 | － | 63.0±4.4 |
| | N2a | 任何 | 无 | 2～3 | 微观 | － | 56.9±6.8 |
| ⅢB | N1a | 任何 | 有 | 1 | 微观 | － | 37.8±4.8 |
| | N2a | 任何 | 有 | 2～3 | 微观 | － | 35.9±7.2 |
| | N1b | 任何 | 无 | 1 | 宏观 | － | 47.7±5.8 |
| | N2b | 任何 | 无 | 2～3 | 宏观 | － | 39.2±5.8 |
| ⅢC | N1b | 任何 | 有 | 1 | 宏观 | － | 24.4±5.3 |
| | N2b | 任何 | 有 | 2～3 | 宏观 | － | 15.0±3.9 |
| | N3 | 任何 | 任何 | 4 | 微观或宏观 | － | 18.4±2.5 |
| Ⅳ | M1a | 任何 | 任何 | 任何 | 任何 | 皮肤，皮下 | 15.7±2.9 |
| | M1b | 任何 | 任何 | 任何 | 任何 | 肺 | 2.5±1.5 |
| | M1c | 任何 | 任何 | 任何 | 任何 | 其他脏器 | 6.0±0.9 |

SE＝标准误差。由 Balch CM, Buzaid AC, Soong ST, et al. Final version of the Americen Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol, 2001, 19: 3635－3645.

厚度以外的另一独立预后因素。如多个淋巴结黑色素瘤阳性的病人,5 年存活率 20%。其他预后不良因素还有溃疡形成,侵袭水平增加(Clark 水平),有丝分裂率高,镜下卫星病灶(microscopic satellites)等。发生在肢体上的黑色素瘤预后较好;妇女患黑色素瘤,预后比男子好。

### 黑色素瘤分期系统

黑色素瘤的分期(表 209-2)和预后(表 209-3)都用 TNM 系统,T 为肿瘤(tumor),N 为淋巴结(Nodes),M 为转移(Metastasis)。Ⅰ期和Ⅱ期指临床局限性原发性黑色素瘤,Ⅲ期黑色素瘤为区域性受累(淋巴结或迁徙转移),Ⅳ期转移已超出局部区域(如肺、肝、脑等)。

### 病人评估

黑色素瘤病人的初步评估包括个人史,家族史,全身皮肤检查和局部(引流)淋巴结触诊等。重点是要确定危险因素,转移症状或体征,发育不良性痣,以及有无其他黑色素瘤。实际工作中都会摄取胸片,测定肝酶活力,但并无资料支持这些经常性检查项目。以黑色素瘤就诊的病人,大多并无远处转移性病变,因此以 CT 扫描广泛追查远处转移的做法,收获甚微,无症状病人实无需如此。高危病例(原发性黑色素瘤厚度 >4 mm 或淋巴结阳性)发生远处转移的风险较大,可以考虑 CT 扫描以利分期评估。

## 治疗

### 原发性黑色素瘤的治疗

黑色素瘤一旦确诊,常规疗法即手术切除。切除范围视原发黑色素瘤厚度而定。现已无需大型切除,广泛切除后,大多都能一期缝合。● 原位黑色素瘤(melanoma in situ)切缘达到临床正常皮肤 0.5 cm 即足。厚度 <1 mm 黑色素瘤,建议切缘 1 cm。厚度 1~4 mm 时,切缘 2 cm。厚度 >4 mm 时,切缘至少 2 cm,包括下方皮下组织至达筋膜。美容敏感部位(面部)和解剖复杂区(耳,手),可能很难达到要求切缘,但至少亦须达 1 cm。

### 局部淋巴结的处理

#### 临床表现正常的局部淋巴结

约 15%~20% 临床表现似无淋巴结受累的病例,淋巴结中实已隐含微转移(micrometastases)。肿瘤侵袭愈深,淋巴结隐性受累的风险愈大。但随机试验并未证明临床淋巴结阴性病人的存活率,可因选择性或预防性淋巴结切除而提高。●

前哨淋巴标定(sentinel lymph mapping)或活检是一种新技术,可以精确测定黑色素瘤细胞是否已使局部淋巴结隐性受累。提出这种技术所依据的观点是:在区域性淋巴结引流区内,特定皮区是通过输入淋巴管的机化通道,引流到初级淋巴结的。标测时即在黑色素瘤原发部位注射蓝色染料异硫蓝(isosulfan blue)或放射标记胶体,5 分钟后在该淋巴结引流区作一切口,找出蓝淋巴管及其通达的蓝色"信号"淋巴结,并予切除。如果是注射放射性胶体,可在术中以手提伽马线检测器鉴定前哨淋巴结。两种方法联合应用,98% 病例的前哨淋巴结都能确认,对该淋巴结活检,即能准确测定黑色素瘤细胞是否已转移到该淋巴结流域。前哨淋巴结技术也使淋巴结的组织学检查更为精密,因为所需病理取样数量有限。

须做前哨淋巴结标定和活检的对象是黑色素瘤厚度≥1 mm 的病例。厚度未达此水平(即 <1 mm)的病例是否以此技术进行检测,尚有争议。前哨淋巴结标测及活检一般都在对原发瘤实施规范广切的同时进行。如黑色素瘤前哨淋巴结检查阴性,即无需再做进一步淋巴结切除。如从前哨淋巴结检出黑色素瘤,则应建议淋巴结完全切除。

#### 临床肿大的局部淋巴结

临床有淋巴结肿大而无远处转移迹象的病人,应做淋巴结全切除。争取长期无病生存期,约 25%~50% 病例可望由手术获得治愈。

### 辅助疗法

复发风险高(黑色素瘤厚度 >4 mm 及淋巴结阳性)病例,应考虑术后辅助疗法。这些病人死于黑色

素瘤的概率不低于50%～75%。大剂量干扰素－$\alpha_2$可使无病存活期延长,并使总存活率提高。此治疗须经1年,毒性甚剧。很多疫苗也在研究中,但目前还只能认为是实验疗法。

### 晚期(Ⅳ期)黑色素瘤的治疗和病程

已有转移的黑色素瘤,治疗即以姑息为主。患者的存活期5～11月,中位数8.5月,没有任何证据表明治疗对这类病人的存活率能产生任何影响。治疗选项有:孤立性转移的手术切除,单药(如DTIC)化疗,联合化疗,免疫疗法(疫苗,IL-2,干扰素),联合免疫疗法等。黑色素瘤几能转移到任何脏器,特别是肺,皮肤,肝,脑等处。

**监护和随访**

应教育病人了解黑色素瘤的临床特征,防护日晒的重要性,每月应对皮肤自检一次。患者还应定时接受随访,注意局部即区域性复发征象,远处转移,以及第二原发癌的发生。监护强度和检查程度,视肿瘤波及深度而定,侵袭较深,复发风险较大的病例,随访频次也须增加。

对低风险黑色素瘤(<1 mm),可6月随访一次,2年后改为每年1次。高危黑色素瘤监护包括3～4个月检查一次,持续2年;以后改6月一次,持续3年;此后每年随访1次。一般都要随访10年,但有发育不良性痣和黑色素瘤家族史的病人,应持续每年随访。多数情况下,每次随访内容须包括病史和体检,每两次随访拍摄1份胸片;实验室检查则由经治医师酌定。体检须包括全面皮肤检查,因为至少有3%病例3年内又会另行发生皮肤黑色素瘤。区域性淋巴结亦须注意彻查,特别是未做淋巴结切除的病人。此外还须注意经常发生转移的部位肺,肝,脑等。随访时一般要做全血细胞计数和有关化学测定(如肝酶活力等)。乳酸脱氢酶(CD4)水平增高,提示黑色素瘤转移。患者应建议定期做胸部放射线检查,但常规筛查性CT、磁共振及骨扫描等则无必要。

## 皮肤基底细胞和鳞状细胞癌

非黑色素瘤性皮肤癌(nonmelanoma skin cancer)是美国最常见的癌症。虽然还没有准确的全国性统计数字,但估计美国每年诊断的非黑色素瘤皮肤癌约在90万～120万例。其中约20%是鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma),其余是基底细胞癌(basal cell carcinoma)。鳞癌的绝对死亡率较高,美国每年死于非黑色素瘤皮肤癌的2300人中,大多死于鳞癌。

### 流行病学

由于娱乐性阳光接触的增多,预期寿命的延长以及臭氧层(ozone layer)的匮乏等原因,总体来说,皮癌的发生率正在增加。99%以上非黑色素瘤性皮癌都是在白人中发生的。老人中最常见,特别是皮肤白皙、长期接触阳光的老人。但非黑色素瘤皮癌在年届30～40岁的中年人中也在增多。

### 发生机制和危险因素

最重要的危险因素是接触阳光中的紫外线辐射。最具危险性的是UVB辐射,但越来越多的证据提示UVA可能也有致癌性(第19章)。日晒时间和方式与皮癌的不同类型相关。一般说来,非黑色素瘤皮肤癌与累计日照时间相关,故以接触阳光最多的皮区如面部、手背和前臂等处最为常见。间歇性剧晒特别是儿童时期发生的,与基底细胞癌发生增多相关,而累计日晒时间则似与鳞状细胞癌的发生相关。皮肤白皙而眼睛色淡、头发发红的人,易致晒伤而不易晒黑;有过剧烈日晒伤史的人,更易发生非黑色素瘤性皮癌。其他危险因素(主要与鳞癌有关)还有长期接触砷,治疗性照射,慢性炎症性病变,补骨脂素(psoralen)+UVA(PUVA)治疗银屑病(psoriasis)及其他病变,免疫抑制等。但美国黑人中的病例,大多是与瘢化和灼伤有关,而非紫外线照射。人乳头状瘤病毒(HPV)感染也与某些鳞癌有关,特别是常染色体显性的疣状表皮发育不良(epidermodysplasia verruciformis)。有几种情况伴有基底细胞癌,如基底细胞癌综合征(亦称痣样基底细胞癌综合征即Gorlin综合征),白化病(albinism),着色性干皮病(xeroderma pigmentosum)等。基底细胞痣综合征是一种罕见的常染色体显性病变,为修饰基因(patched gene;*PTCH*)的种系突变所致,该基因是尿酸铵通路(hedgehog pathway)中的肿瘤抑制基因。从散发性基

底细胞癌中已发现 *PTCH* 的获得性突变。散发性基底细胞癌还与为 p53 和 ras 编码的基因突变有关。基底细胞癌是由皮肤内多能干细胞发生的。

皮肤鳞状细胞癌是表皮角质形成细胞(keratinocytes)的恶性病变。很多这样的癌来自光化性角化病(actinic keratoses),后者是癌前病变,以粗糙的鳞屑性并常发红的丘疹出现,触摸比视诊更易发现。从光化性角化病发展为鳞状细胞癌的概率,从0.025%~20%不等。从光化性角化病和鳞癌病人中,都已发现 p53 蛋白编码基因及 *ras* 癌基因突变。鳞癌病人中,还已发现 *p16* 突变。

## 预防和筛查

一级预防对策是减少长期日晒。要向公众和病人提倡正规使用 SPF 15 以上的防晒剂,特别是对儿童,推荐日晒防护服(如戴宽边遮阳帽)。不做刻意追求皮肤晒黑的休闲活动(tanning parlors),特别是中午暴晒。紫外线辐射增加和非黑色素瘤性皮肤癌的发生增多,还与臭氧层稀薄有关。目前还没有证据表明全身皮肤检查能使非黑色素瘤性皮肤癌的发生率及死亡率减低。

## 临床表现

### 基底细胞癌

约 90% 基底细胞癌发生在皮肤裸露区如面、颈、耳、头皮、上肢等处。鼻是最常见部位。典型基底细胞癌为增长缓慢的皮色或发红的半透明丘疹,伴有毛细血管扩张,边缘如珠粒样翻卷(彩页 15 图 209-6)。随着肿瘤的增长,中心可能溃疡出血,但一般皆无疼痛及压痛。多数基底细胞癌都是在直径 2 cm 时诊断的。

基底细胞癌很少转移,治疗方案甚多。死亡率虽低,但由于局部侵袭性生长,可能破坏皮肤、骨及软骨而有损仪容。发病率仍甚可观。

### 鳞状细胞癌

一般发生在日晒伤害严重的皮区,故以头颈、背部、前臂和手背等处最为常见。临床上鳞癌常以鳞屑性红色丘疹出现,基底发硬,可以发生在外观正常的皮肤,亦可见于光化性角化病区(彩页 15 图 209-7)。经过一定时间的增长,病变可能溃烂、发痒、疼痛、出血。角化棘皮瘤(keratoacanthoma)为其变种,特征是增长迅速,呈火山口样,中心有栓盖。Bowen 病即原位鳞癌,为边界清晰的鳞屑性红色斑块。

鳞癌如未治疗,能造成局部明显破坏。但与基底细胞癌不同,鳞癌有 5% 的转移风险。高危病变的特征是直径 >2 cm,分化中度或不良,侵害神经束膜,位于耳或唇,或在瘢痕上发生,或为免疫抑制病人。转移大多至局部淋巴结,但也有远至肺、肝、脑、骨或皮肤。已有淋巴结转移时,5 年存活率 <50%。

### 诊断

视诊所见,即常能提示基底细胞癌和鳞状细胞癌的诊断,但一般仍须组织学检查证实。刮削及钻取活检(punch biopsy)皆可(第 472 章)。但刮削活检(shave biopsy)时须注意取样要包括病变基底。

## 治疗

### 基底细胞癌

复发率最低、损伤组织最少的是 Mohs 显微手术,即以冰冻组织分期标记切缘,指示残余肿瘤部位。应考虑 Mohs 显微手术的情况是:治疗复发病例;镜下显示为侵袭性病变(如硬斑病样〈morpheaform〉亚型基底细胞癌);最大直径 >2 cm 病变;以及位于耳、眼睑、鼻、鼻唇沟和唇的病变等。局部病变的其他治疗选项还有传统手术切除,冷冻手术(液氮),电干燥法和刮除,以及放射疗法等。还有以维甲酸类、干扰素-α、局部应用 5-氟尿嘧啶、光动力、咪奎莫特(imiquimod)等法治疗的。基底细胞癌治愈率可达 90%~99%。

### 鳞状细胞癌

像基底细胞癌一样,治疗鳞癌也以 Mohs 显微手术复发率最低,治愈率在 90% 以上,尤其适用于复发病例和转移风险大的损害。鳞癌也能以传统的手术切除、冷冻手术(液氮)、电干燥法和刮除以及放疗等

法治疗。5－氟尿嘧啶局部应用、光动力治疗和咪奎莫特等，在原位鳞癌的治疗中，也有一席之地。

## 随访

基底细胞癌和鳞状细胞癌病人，皆须随访以及时发现局部复发和新的皮肤癌。患者3年中发生第二基底细胞癌或鳞癌的概率约为40%。此外，他们发生皮肤黑色素瘤的风险也会增加。督促病人回避危险因素(日晒)也是随访的重要内容。

## A级论证文献

❶Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas(1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol, 2000, 87－97.

厚度中等黑色素瘤(1～4 mm)预后因素和手术结果的多机构随机试验。

❷Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immedaiate or delayed dissection of regional lymph nodes in patients with melanoma of the trunk: A randomized trial. WHO Melanoma Programme. Lancet, 1998, 793－796.

立即和延期切除淋巴结，对躯体黑色素瘤的影响，本文是世卫组织黑色素瘤专题研究报告，通过随机试验证明临床淋巴结阴性病例，预防或选择性切除淋巴结，并不能使病人的存活率提高。

❸Kirkwood JM, Ibrahin JG, Sosman JA, et al. High dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM 2-KLH/QS 21 vaccine in patients with resected stage ⅡB/Ⅲ melanoma: Results of Intergroup Trial E1694/S9512/C50981. J Clin Oncol, 2001, 19: 2370－2380.

本文证明Ⅱ/Ⅲ期黑色素瘤切除后大剂量应用干扰素α-2b，可使无复发存活率及总存活率明显提高，疗效超过疫苗。

## 推荐阅读

Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol, 2001, 19: 3635－3645.

美国癌症分期系统联合委员会提出的黑色素瘤新分期法，并在预后因素方面提供了很多实用信息。

Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). Cancer, 2003, 97: 1941－1946.

作者等的研究证明：厚度<2.1 mm的皮肤黑色素瘤，切缘2 cm即足，无需切至5 cm。

Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: A critical review of the literature and meta-analysis. Arch Dermatol, 2000, 136: 1524－1530.

有关非黑色素瘤皮肤癌病人以后再发生非黑色素瘤皮肤癌的研究，复习有关文献，并做荟萃分析。

Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol, 2001, 45: 579－586.

皮肤原发性黑色素瘤的治疗和随访原则。

(王贵才 译；袁梅琴，朱美珍 校)

# 第 210 章
# 起源不明的癌症

John D. Hainsworth
F. Anthony Greco

## 定义

癌症的最初症候往往是转移到脏器或淋巴结而发生的。这些病人通过完整病史、体检、全血细胞计数、筛查性化学测定和针对特定症候的放射线检查等常规临床检查分析,大多都能找出原发肿瘤。通过这些常规临床检查后仍未发现原发肿瘤部位的,即可视为原发部位不明的癌症,此后再经进一步临床和病理检查,也只有少数患者能确定原发部位,约 80% 病例在以后临床病程中,原发部位始终未能明确。

## 病因

癌症原发部位始终未能检出的病人,也许原发灶一直很小,或已自行退化(后面这种可能性更小)。在 CT 扫描和磁共振成像(MRI)被常规应用前,大量尸检资料证明:未查出原发肿瘤的病例,原发部位的癌症 85% 都很小,一般是在胰、肺及其他胃肠道部位;但自 CT 和 MRI 应用以来,能由尸检查出原发部位的病例也只有 50% ~70%。

## 发生率

所有癌症患者中,约 3% 是已有转移而原发部位不详的病例,美国每年约有 50 000 ~60 000 个这样的病例。原发部位不明的癌症,男女发生率大约相等,随着年龄的增大,这种癌症的发生也在增多。

## 临床和病理评估

由于原发部位不明的癌症患者都是晚期病变,故对治疗常取虚无主义态度,深感无能为力。但是现在有证据表明在这个情况复杂的类别中,不同亚类的病人,预后也很不同,有些癌症是很易由治疗收效的,有些病例在适当治疗下,获得长期存活的机遇还很高。因此临床和病理评估的当务之急,就是要尽量找出原发部位,确定适用特定治疗的病人。

原发部位不明的癌症患者,经过初步病史和体检,大多都能得到晚期癌症诊断的强烈提示。进一步简要检查包括全血细胞计数,有关化学测定,胸、腹 CT 扫描等。特异性症状与体征,应以适当放射线和内镜技术,深入检查。如能发现原发部位,就应按具体确定的癌症进行治疗。如未发现明显的原发部位,就应从最易到达的转移部位取样活检。

细针抽吸未必都能取得足够样本,以完成最佳组织学检查和特定病理检测技术。如所取组织量不够,应取较大活检样本,以完成一切必要的染色和技术操作。

### 病理评估

最佳病理检查能确定肿瘤化疗有效的病例亚类,有时还能确定肿瘤的原发部位。约 60% 原发部位不详的癌症患者,可由初步光镜检查明确为腺癌(adenocarcinoma)。经此检查可能得到的其他诊断还有分化不良癌(25%),鳞癌(10%),以及分化不良的肿瘤(即未能区分癌、淋巴瘤、黑色素瘤和肉瘤;5%)。

对腺癌病人,病理学家很难通过光学显微镜下特

征或其他病理检查技术,确定其原发部位。但也有特定例外情况,如免疫过氧化物酶(immunoperoxidase)对前列腺特异抗原(PSA)的染色,对前列腺腺癌即为相对特异性(第207章);雌激素或孕酮受体染色,提示乳腺癌(第204章);白细胞共同抗原染色,则可鉴定Hodgkin型淋巴瘤(第195章)等,在分化不良肿瘤病例中,约占原发瘤的50%。可由免疫过氧化物酶染色提示的其他诊断还有神经内分泌瘤(neuroendocrine carcinoma),黑色素瘤(melanoma;第209章),肉瘤(sarcoma)等。光学显微镜和免疫过氧化物酶染色未能确定的肿瘤,应考虑电镜检查,特别是年轻患者的退行性(未分化)肿瘤(anaplastic tumor),因为电镜检查的特异性超微结构特征,可能提示神经内分泌癌(神经分泌颗粒),黑色素瘤(前黑色素体,premelanosome),以及某些肉瘤等。

有时可因发现肿瘤特异性染色体改变而得以确诊。特异性染色体改变已被确认的癌瘤有生殖细胞瘤(i12p;第206章),末梢神经上皮瘤和Ewing瘤(t11;22;第208章),非Hodgkin型淋巴瘤(第195章)等。因此应考虑染色体分析,特别是纵隔或腹膜后分化不良肿瘤而其他病理检查又无定论的青年病例。

### 追查原发部位

完成以上方向明确的简要检查后,进一步诊断检查就应节制(表210-1)。无症状部位的常规放射和内镜检查,无益于原发部位的鉴定,故不推荐。这些病人中,是否有人能由正电子发射体层摄影(PET)发现原发部位,现仍未详。血清肿瘤标志物如癌胚抗原(CEA),CA-125,CA-19-9,CA-15-3等,癌症起源部位不明的患者常是增高的,但并无特异性,不能用来鉴定原发部位,但可用于治疗效应的监护。

所有转移性腺癌的男性患者,都应测定血清PSA。女子转移性腺癌应考虑乳房X线摄影(mammograms),特别是临床表现符合转移性乳腺癌时(如腋淋巴结受累,胸水,溶骨或成骨性转移等)。50岁以下患者的分化不良癌,应测定血清人绒膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin)及甲胎蛋白(α-fetoprotein)水平。转移性鳞癌并有颈淋巴结受累时,应对头颈进行全面内镜检查,包括做鼻咽至喉的窥查和可疑部位的活检(第197章)。低位颈淋巴结病内镜检查头颈未发现原发部位的病例,须考虑光纤支气管镜检查(fiberoptic bronchoscopy;第198章)。转移性鳞癌并已累及腹股沟淋巴结的病例,须对所有会阴组织细加观察,包括肛镜和泌尿科检查,妇女须做盆腔检查。

## 治疗

### 特定可治疗亚类的处理

根据临床和病理特征,可以鉴定出能由特定治疗获益的几个亚类病人(表210-2)。正确识别和治疗这些病人的重要性在于:各个亚类中,都有人可望由此

**表210-1**

**初步光镜诊断后应做的检查**

| 诊断 | 临床评估* | 特异性病理检查 |
|---|---|---|
| 腺癌(及分化不良腺癌) | 胸、腹CT扫描<br>男子:血清PSA<br>女子:乳房X线照相<br>加做导向性放射或内镜检查协同评估异常症状、体征及检验数据 | 男子:PSA染色<br>女子:雌激素或孕酮受体染色(如临床表现提示转移性乳腺癌) |
| 分化不良瘤 | 胸、腹CT扫描<br>血清hCG,AFP<br>加作导向性放射或内镜检查协同评估异常症状、体征及检验数据 | 免疫过氧化物酶染色<br>电镜检查(如免疫过氧化物酶染色未能确定)<br>分子遗传学检查(有性腺外生殖细胞瘤表现的青年男子须考虑) |
| 鳞癌,颈淋巴结 | 直接喉镜或鼻咽、咽、咽下部、喉活检<br>光纤支气管镜检查(如喉镜阴性) | — |
| 鳞癌,腹股沟淋巴结 | 会阴部全面检查(包括盆腔检查)<br>肛镜检查<br>膀胱镜检查 | — |

*除病史、体检、全血细胞计数、有关化学测定和胸部X线检查等项以外所需检查项目。
AFP=甲胎蛋白;CT=计算机体层摄影;hCG=人绒膜促性腺激素;PSA=前列腺特异抗原。

**表 210-2**

**特定病人亚类及其推荐治疗**

| 特定亚类的鉴定特征 | | 治疗建议 |
|---|---|---|
| 组织学 | 临床 | |
| 腺癌 | 女性,孤立性腋淋巴结病 | 按Ⅱ期乳腺癌治疗 |
| | 女性,腹膜癌症(个别男性?) | 按Ⅲ期乳腺癌治疗 |
| 腺癌 | 男性,PSA 增高,成骨性转移 | 按晚期前列腺癌治疗 |
| 腺癌,分化不良癌 | 单个转移性损害 | 根治性局部治疗(切除及放疗),必要时加化疗 |
| 鳞癌 | 颈淋巴结病 | 按局部晚期头、颈癌治疗 |
| 鳞癌 | 腹股沟淋巴结病 | 根治性局部治疗(淋巴结切除 ± 放疗) ± 化疗 |
| 分化不良癌 | 青年男性,中线肿瘤,或 hCG,AFP 增高 | 按性腺外生殖细胞瘤治疗 |
| 分化不良癌 | 临床表现不一 | 经验性化疗(紫杉醇/铂剂/依托泊苷) |
| 神经内分泌癌,分化不良 | 临床表现不一 | 铂剂/依托泊苷或紫杉醇/铂剂/依托泊苷治疗 |
| 神经内分泌癌/分化良好 | 常为肝转移 | 按转移性类癌治疗 |

AFP = 甲胎蛋白;hCG = 人绒膜促性腺激素;PSA = 前列腺特异抗原。

获得长期存活。

## 腺癌

### 有腋淋巴结受累的妇女

腋淋巴结有腺癌累及的妇女,应想到乳腺癌转移,特别是在别无其他转移迹象时。这些病人初次淋巴结取样活检时,应作雌激素和孕酮受体染色,如水平增高,就是诊断乳腺癌的力证。如未发现其他转移,患者就应按Ⅱ期乳腺癌治疗,在适当治疗下,是可能得到治愈的(第 204 章)。约 44% ~82% 妇女可由改良根治性乳房切除术查出乳腺癌的原发部位,即使乳房检查和 X 线照相是正常的。腋淋巴结切除后继以该侧乳房的经验性放疗,效果与乳房切除相似,不过这两种疗法还未做过直接比较。Ⅱ期乳腺癌治疗后,还应按例进行辅助性全身治疗。

### 有腹膜癌症的妇女

累及腹膜的腺癌,妇女一般来自卵巢(第 205 章),但源出胃肠道和乳腺时,偶亦有此症候(腹膜癌症,peritoneal carcinomatosis)。不过弥漫性腹膜癌症有时见于卵巢组织学征象正常和曾做两侧卵巢切除术的妇女。腹膜往往是肿瘤唯一累及部位,血清 CA-125 水平亦常增高。如组织学征象提示为卵巢癌,即为腹膜乳头状浆液癌(peritoneal papillary serous carcinoma)或原发性卵巢外浆液癌(primary extraovarian serous carcinoma)。

即使组织学表现不典型,妇女的原发部位不明的腺癌累及腹膜时,癌的生物学表现也常与卵巢癌相似(第 205 章)。这些病人应按Ⅲ期卵巢癌的原则治疗。如有可能,应全面剖腹做最大限度的细胞削减术,再继以包含紫杉醇类(taxane)/铂剂(platinum)的联合化疗。反复测定血清 CA-125 水平,可对治疗效验做出准确评估。少数病例可望收到完全效验而长期幸存,特别是那些初期细胞削减术得力,残留病变甚微的病例。男子也偶有类似腹膜癌症的综合征报道,按卵巢癌化疗方案治疗,亦可收效。

### 有骨转移及血清 PSA 水平增高的男子

男性腺癌如主要累及骨,特别是成骨性转移时,应想到转移性前列腺癌(第 207 章)。如血清 PSA 水平增高,或肿瘤 PSA 免疫着色,诊断即可肯定。个别情况下,男性腺癌原发部位不明,转移又非前列腺癌的常见类型(如转移到肺或纵隔淋巴结),却发现血清 PSA 水平增高。这些病人也应按晚期前列腺癌的原则治疗。雄激素剥夺收效极佳,多数病例都能获得明显姑息效果。

### 单个转移病变

有时鉴定到的单个转移性病变是腺癌或分化不良的癌,而全面检查未发现其他病变迹象。这样的情况可能是单个淋巴结或皮下某处病变,或为不同脏器(如骨,肝,肺,脑,肾上腺)中的单个病变。应想到原发部位非同寻常而临床表现酷似转移性病变的情况(如原发性顶浆分泌腺或皮脂癌构成的皮下小结,并非转移),不过这种情况根据临床和病理检查所见,

一般是不难排除的。单个病变应按肿瘤所在部位给予根治性局部治疗,包括手术切除,放疗,或综合疗法。虽然这些病人以后大多还会发生其他部位的转移,但也常能获得一段无病存活期,而由局部治疗起到明显姑息治疗作用。根治性局部治疗外加用系统化疗作用如何,尚未充分阐明。青年人的分化不良癌和分化不良腺癌,常以紫杉醇/铂剂为主药的短程化疗处理(见"经验性化疗"节)。

## 鳞癌

### 颈淋巴结病

原发部位不明的鳞癌(squamous carcinoma)相对罕见。患者绝大多数都累及颈淋巴结,一般在颈上和颈中部。有此症候的病人,常为中年或老年,有相当程度的抽烟或饮酒史,应想到原发部位可能在头颈部(第197章),但仍有约15%病例部位未能查出。

即使原发部位未被查出,这些病人仍应按头颈部的局部晚期鳞癌的原则治疗。很多报告都证明:约30%~60%病例经过根治性局部治疗后长期幸存,治疗应包括放疗或放疗+颈淋巴结切除。治疗结局决定于受累淋巴结大小和数量。原发部位不明而有颈淋巴结受累的病人,以放射+化疗联合治疗也是合理的,特别是肿瘤负荷大时。

### 腹股沟淋巴结病

转移性鳞癌偶亦见于腹股沟淋巴结。这些病人的原发部位大多在会阴及肛肠区。个别原发部位不明的病例,通过腹股沟淋巴结切除的局部治疗(有时加放疗)而得以长期幸存。近来以同时化疗+放疗的综合疗法,使数例源出此区(如宫颈,肛门,膀胱)的癌治愈率增加。虽然在原发部位不明的病例中资料还不完整,但加用铂剂和5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)的化疗方案还是合理的。

## 分化不良癌

### 性腺外生殖细胞癌综合征

青年男性的性腺外生殖细胞肿瘤(extragonadal germ cell tumor),包括纵隔及腹膜后肿瘤和伴有血清人绒膜促性腺激素和甲胎蛋白水平增高的肿瘤,应按性腺外生殖细胞瘤的原则治疗(第206章)。这些病人虽不能以其他常规病理检查技术作出诊断,但有些已由分子遗传学技术证实为生殖细胞肿瘤。他们中间,约30%~40%病例按晚期生殖细胞肿瘤治疗原则,以顺铂、依托泊苷和博来霉素联合化疗,完全收效而长期幸存。

### 退行性淋巴瘤

大多数组织学表现不典型的淋巴瘤,通过初步适当病理检查都能作出鉴定。有时退行性(未分化)淋巴瘤(anaplastic lymphoma)病人白细胞共同抗原免疫过氧化物酶染色阴性,或不能充分实施。这些病人中,有些可以其他免疫过氧化物酶染料(如Ki-1或CD-30)或分子遗传学方法(检出免疫球蛋白基因重排)而得以识别。所有由特殊病理检查发现的淋巴瘤,都应按侵袭性Hodgkin型淋巴瘤常规疗法治疗(第195章)。

### 神经内分泌癌

约10%分化不良癌经免疫过氧化物酶染色或电镜检查发现具有神经内分泌特征,这些病人的治疗后文另有陈述(下文"神经内分泌癌"一节)。

### 其他分化不良癌

大多数分化不良癌(poorly defferentiated carcinoma)病人的临床和病理特征,都不能认定为3个亚类中的任何一种。但是他们中间有些人的癌对以铂剂为基础的化疗极为敏感。提示对化疗敏感性的临床因素有肿瘤累及部位(淋巴结而不是脏器转移),转移部位较少,年龄较轻等。如有上述1条以上有利因素,则以顺铂为主的化疗有效率将在60%以上,化疗完成后,约15%病例获得8年以上无病存活期。因此所有分化不良癌都应建议短程试用经验性化疗(见后文),除非诊断时体质已极虚弱。治疗启动4~6周内,高度敏感的肿瘤即能确定,其余治疗无效者亦可停药。

## 神经内分泌癌

### 分化不良性神经内分泌癌及小细胞性退行性癌

这些高度恶性的神经内分泌肿瘤，现在都能以广泛运用的免疫过氧化物酶染色法确认。这些肿瘤的原发部位虽仍未详，但对联合化疗常极敏感；在铂剂/依托泊苷联合化疗下，总有效率约75%，完全收效的亦达25%。近来以紫杉醇、卡铂和依托泊苷3药联合化疗，收效极佳。局部区域性病变的患者，化疗后佐以放疗亦甚合理。

### 低度（类癌型）神经内分泌肿瘤

有时在转移部位发现的是低度神经内分泌肿瘤。几乎所有病例都有肝受累，组织学特征提示类癌（carcinoid；第245章）或源出胃肠的胰岛细胞瘤（第140章）。因分泌血管活性肽（如5-羟色胺，血管活性肠肽，胃泌素等）而引起的各种临床综合征亦有报道。像其他类癌性肿瘤一样，这些肿瘤的生物学活性也很低（indolent biology），尽管肝内已有多处转移，患者仍能存活数年。但与分化不良的神经内分泌肿瘤不同，这些肿瘤对化疗都有相对抗性，故一般不宜安排强烈化疗。这些病人应按转移性类癌（第245章）的原则处理，包括应用生长抑素（somatostatin）类似物，局部清除（如手术切除，射频消融，化学栓塞），以及以氟尿嘧啶为主的化疗等。

## 经验性化疗

约60%～70%原发部位不明的癌症患者，不能纳入以上已被界定的临床亚类中的任何一种，对他们的经验性化疗效果早期报告也是令人沮丧的，总有效率只有20%～25%，中位存活期也很短（5～7月）。近顷几种含紫杉醇的化疗方案收效似较好，但尚未见到临床随机试验的印证。紫杉醇和卡铂联合应用，必要时加用依托泊苷，约30%～45%病人有客观疗效，中位存活期9～12月。还有少数病例受益尤甚。如含紫杉醇化疗病例中，2年存活率为20%～25%。

目前对原发部位不明的癌症患者，如一般状况评分（performance status）尚佳，就应考虑试用经验性联合化疗。治疗收效病例，可能在治疗4～6周后查出肿瘤，应继续给予4～5月的常规疗程。但初期联合化疗未有效验的病例，继续治疗也不会有效，以姑息治疗为宜（第3章）。诊断时病人一般状况评分已很差的病人，只宜选择姑息疗法。

## 推荐阅读

Greco FA, Burris HA, 3rd, Erland JB, et al. Carcinoma of unknown primary site. Cancer, 2000, 89: 2655－2660.

多中心治疗经验证明：经验性化疗能改善原发部位不明的癌症患者的结局。

Mantaka P, Baum RP, Hertel A, et al. PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in patients with cancer of unknown primary (CUP): Influence on patients' diagnostic and therapeutic management. Cancer Biother Radiopharm, 2003, 18: 47－58.

作者等的研究证明正电子发射体层摄影（PET）检查原发部位不明癌症，比CT效果更好。

（王贤才 译；袁梅琴，朱美珍 校）

# 卷 XVI

# 代 谢 病

# 第211章
# 高脂蛋白血症

Joseph L. Witztum
Daniel Steinberg

血浆胆固醇和(或)甘油三酯异常增高的高脂血症(血脂增高)(hyperlipidemia)是内科医生日常面对的最常见问题之一。由于高脂血症(特别是高胆固醇血症)与动脉硬化以及高甘油三酯血症与胰腺炎之间的强烈联系,因此这些脂类紊乱一直受到人们的高度关注。血脂增高可能由于原发性遗传病变,或为其他内科情况的继发性环境影响,也可能是以上因素的联合作用。由于脂类在血浆中是以脂蛋白复合体形式转运的,因此了解脂蛋白生理是确定诊断和安排治疗所必需的。

## 脂蛋白转运生理

脂蛋白是一些复合大分子,在血浆水相环境中转运非极性脂类。比较非极性的脂类甘油三酯(triglycerides)和胆固醇酯(cholesteryl esters),几乎完全装载在脂蛋白球形颗粒的核心,而比较极性的脂类(如磷脂和游离胆固醇)连同两歧性载脂蛋白(amphipathic apolipoprotein)形成的表面单层,作用为"化解"这些颗粒,使之在血浆水相中保持稳定的溶解状态。

每种脂蛋白颗粒表面都有一种以上具有多种功能和结构作用的载脂蛋白。有些载脂蛋白是使脂蛋白结构稳定,对细胞脂蛋白受体起配基(ligands)作用,协助确定各种颗粒的代谢命运,还是血浆脂类和脂蛋白代谢酶的辅因子。其他载脂蛋白有几方面作用,如载脂蛋白B(apo B)是肝分泌的富含甘油三酯的主要结构性载脂蛋白(极低密度脂蛋白〈very low-density lipoprotein;VLDL〉),同时又是与VLDL形成的低密度脂蛋白(LDL)结合为细胞LDL受体的配基。主要载脂蛋白及其所载脂蛋白和已知(或估计)功能等情况,均见表211-1。

脂蛋白最常用的分类方法,是根据不同密度来分类,因为它们在制备性平衡超离心(preparative equilibrium ultracentrifugation)中的表现就是由密度决定的。用这种方法分离开的颗粒,的确是以相对分离的品系出现的,现在常用密度分类系统见表211-2。多年前的第二分类系统,首先是考虑脂蛋白的载脂蛋白含量。如在高密度脂蛋白(HDL)的密度级中,脂蛋白颗粒中主要是含有apo A-Ⅰ和其他既有apo A-Ⅰ又有apo A-Ⅱ的脂蛋白颗粒,分别称为LpA-Ⅰ和LpA-Ⅱ。目前的研究认为HDL的抗动脉硬化作用主要来自LpA-Ⅰ。因此今后全面检测可能会把此型分析

**表211-1**

**载脂蛋白的特征**

| 载脂蛋白 | 脂蛋白 | 功能 |
|---|---|---|
| Apo B-100 | VLDL,IDL,LDL | 肝分泌VLDL。IDL、LDL和VLDL的结构蛋白。LDL受体配基 |
| Apo B-48 | 乳糜微粒,残体(乳糜微粒) | 肠分泌乳糜微粒 |
| Apo E | 乳糜微粒,VLDL,IDL,HDL | LDL和残体与LDL受体和LRP结合的配基 |
| Apo A-Ⅰ | HDL,乳糜微粒 | HDL的结构蛋白。LCAT活化 |
| Apo A-Ⅱ | HDL,乳糜微粒 | 不详 |
| Apo C-Ⅱ | 乳糜微粒,VLDL,IDL,HDL | LPL活化 |
| Apo C-Ⅲ | 乳糜微粒,VLDL,IDL,HDL | LPL活化抑制剂 |

HDL=高密度脂蛋白;IDL=中间密度脂蛋白;LCAT=卵磷脂-胆固醇酰基转移酶;LDL=低密度脂蛋白;LPL=脂蛋白脂酶;VLDL=极低密度脂蛋白。

表 211-2

脂蛋白主要类别的特征

| 脂蛋白分类 | 密度(g/mL) | 直径(nm) | 主要脂类 | 电泳动态 |
|---|---|---|---|---|
| 乳糜微粒及残体 | < <1.006 | 500 ~ 80 | 膳食甘油三酯 | 原点停留 |
| 极低密度脂蛋白 | <1.006 | 80 ~ 30 | 内生甘油三酯 | 前 β |
| 中间密度脂蛋白 | 1.006 ~ 1.019 | 35 ~ 25 | 胆固醇酯,甘油三酯 | 慢前 β |
| 低密度脂蛋白 | 1.019 ~ 1.063 | 25 ~ 18 | 胆固醇酯 | β |
| 高密度脂蛋白 | 1.063 ~ 1.210 | 5 ~ 12 | 胆固醇酯,磷脂 | α |
| Lp(a) | 1.055 ~ 1.085 | 30 | 胆固醇酯 | 慢前 β |

包括进来,但目前仍须对其临床意义投入更多研究。

早先根据电泳图形的脂蛋白分类系统(脂蛋白泳象分型),在脂蛋白紊乱认识发展史上虽仍有重要意义,现在已不常用了。为使读者有一完整认识,各种脂蛋白的电泳动向表 211-2 亦有记载。

## 内生性脂类的合成和转运

内生脂的转运系统可分为两大类,即载脂 B-100 脂蛋白系统(apo B-100 lipoprotein system)(VLDL,中间密度脂蛋白〈IDL〉,LDL)和载脂 A-Ⅰ脂蛋白系统(apo A-Ⅰ lipoprotein system)(HDL)。

### 极低密度脂蛋白的代谢

非进餐时来自脂肪组织的游离脂肪酸是肝合成甘油三酯的主要来源。肝内也能产生脂类,即由糖类或蛋白合成新的脂肪酸。脂肪酸要么进入线粒体进行 β 氧化,要么在胞液中酯化为甘油三酯。甘油三酯的合成调节过程复杂,可能与进餐时胰岛素和胰高血糖素的改变部分有关。胰高血糖素促使脂肪酸氧化,胰岛素则为阻抑作用。胰岛素对肝内生脂酶类(lipogenic enzymes)还有诱导作用。甘油三酯连同在肝内新合成的胆固醇或乳糜微粒残体输送到肝的胆固醇,连同 apo B 和磷脂一起,封包为新生 VLDL(图 211-1)。

有关封包过程的详情,仍在研究中,但是已经了解到:有一种微粒体甘油三酯转运蛋白(MTP),是正常 VLDL 组装和由肝细胞分泌出来所必需的。MTP 发生突变时,新合成的 apo B 不能在内质网(ER)中脂化,因而被降解,致使血中 β 脂蛋白缺失(abetalipoproteinemia),尽管 apo B 基因还是正常的。由此引起的临床严重综合征是患者血浆中无任何含 apo B 的脂蛋白。但是药物部分抑制 MTP 活力,可能是减少 VLDL 分泌的有效方法。

血浆中 VLDL 还含有其他载脂蛋白,包括脱辅基蛋白(载蛋白)(apoprotein)和 apo E。apo B 是以全

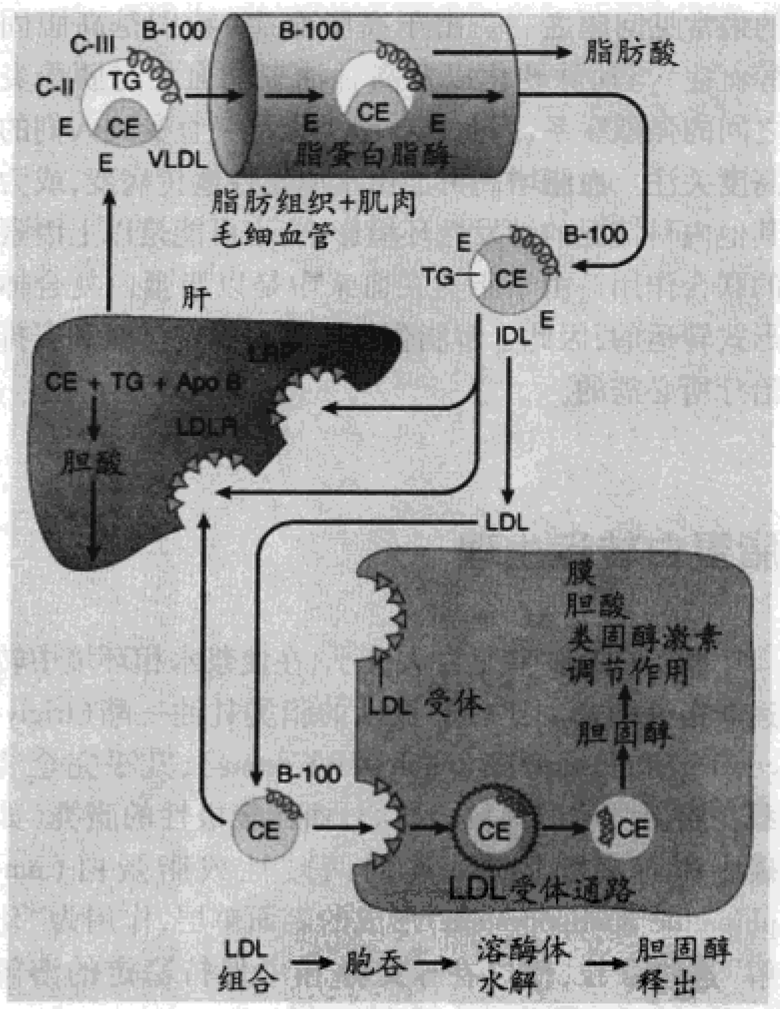



图 211-1 含 apo B 脂蛋白代谢示意图。甘油三酯(TG)、胆固醇酯(CE)和载脂蛋白 B-100(B-100)在肝内封包而以极低密度脂蛋白(VLDL)释入血浆。在毛细血管床中,脂蛋白酯酶水解 TG,释出游离脂酸。失去 TG 的颗粒即中间密度脂蛋白(IDL)。它再进一步代谢为富含 CE 的低密度脂蛋白(LDL)。IDL 颗粒主要由肝受体(LDL 受体〈LDLR〉及 LDL 受体相关蛋白〈LRP〉)清出血浆。部分 IDL 转化为 LDL,再由肝和外周细胞上的 LDLR 清出血浆。LDL 通过 LDLR 途径的摄取对胆固醇合成的调节作用和 LDLR 的合成,详见正文。(仿 Witztum JL. Current approaches to drug therapy for the hypercholesterolemic patient. Circulation, 1989, 80:1101 - 1114. 美国心脏学会惠允引用。)

长蛋白(full-length protein)出现的,系由肝脏产生,即apo B-100(apo B);较短的apo B-48,人类只能由肠产生。apo B是新生VLDL的专有组分,由肝细胞组装和分泌,其他脱辅基蛋白是进入血浆后添加到VLDL的。VLDL颗粒释出的大小,决定于肝内甘油三酯的供应情况。肝内甘油三酯合成过多时,分泌的是甘油三酯含量丰厚的极大VLDL;如肥胖者、非胰岛素依赖性糖尿病人和饮酒过多者。反之,可用甘油三酯(不是胆固醇)减少时,分泌的VLDL颗粒小。每个VLDL颗粒都有1个分子的apo B,但在通常情况下apo B的合成速率对VLDL分泌无限速作用(rate limiting)。甘油三酯合成增多虽能使其输出增加,但释出的VLDL颗粒**数量**却未必增加,实际上倒是释出甘油三酯含量较多、单个颗粒更大的VLDL。要了解临床重要病变如家族性联合性高脂血症(familial combined hyperlipidemia)即高脱辅基β脂蛋白血症(hyperapobetalipoproteinemia),必须了解肝细胞对VLDL组装和释出的调节机制,因为这些病变都是以肝脏分泌VLDL颗粒速率增加为特征的。其他脂蛋白病变(家族性高甘油三酯血症)时肝脏分泌的VLDL颗粒数正常,但甘油三酯含量则甚丰厚。VLDL在血浆中的半衰期不到1小时。

脂蛋白颗粒的主要功能是把脂类由一处运载到另一处。进食时,富含甘油三酯的脂蛋白把体内合成的甘油三酯转运到脂肪组织储存,空腹时则转运到肌肉以供利用。促使甘油三酯外周摄取的酶是脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase;LPL),它在脂肪组织和横纹肌组织中合成,分泌和转运跨越毛细血管内皮细胞时,与内皮腔面的糖蛋白结合。VLDL与LPL结合时,LPL即被VLDL颗粒表面的apo C-Ⅱ激活,从而促使甘油三酯水解,脂肪酸释出,它们又被送入脂肪(或肌肉)细胞,再与甘油酯化,而以细胞内甘油三酯储存下来。脂肪组织中的甘油三酯,绝大多数都是通过这条途径获得的,因为人类脂肪组织中几乎不存在从葡萄糖新生脂肪的情况。进食状态时,脂肪组织中LPL活力是增加的,有效地供应甘油三酯储存。而脂肪组织中要保持适度LPL水平,又需有胰岛素存在。它似乎是由保持LPL的合成和释出而达此目的,而不是使LPL水平立即发生改变。这与"激素敏感性脂酶"(hormone-sensitive lipase;HSL)不同,后者是使细胞内甘油三酯水解,释出脂肪酸进入血浆,供肝摄用。胰岛素对HSL为迅速抑制作用,胰升糖素则可使其活力增加。因此进餐后的高胰岛素水平是促使脂肪酸以甘油三酯储存在脂细胞中,空腹时水解加强,以利肝和肌肉对脂肪酸的摄用。

前已指出,LPL作用需以apo C-Ⅱ为辅因子。VLDL进入血浆不久,apo C-Ⅱ即由循环中HDL贮池转运到VLDL。VLDL中甘油三酯水解后,apo C-Ⅱ释出,可能再被HDL吸纳。apo C-Ⅱ的重要性可由遗传性apo C-Ⅱ缺失的个体看出,患者LPL活性减低,血中甘油三酯大量堆集。其他载脂蛋白如C-Ⅲ也是在VLDL和HDL间转移的。体外试验apo C-Ⅲ能抑制LPL的水解作用,但在体内的生理作用仍未明了。但从转基因小鼠的研究看来,是支持这样的观点,即血浆apo C-Ⅲ水平增高,是由于LPL水解作用的抑制,直接或间接导致高甘油三酯血症。

VLDL中甘油三酯水解,VLDL结构大为改变,使得核心的脂类含量匮乏。多出的表面组分包括胆固醇、磷脂和非apo B脱辅基蛋白等,都向HDL转移。甘油三酯匮乏的VLDL,加上其他脂类和脱辅基蛋白的丧失,就成为IDL,胆固醇含量丰厚,但只有apo B和apo E。正常情况下,这样的颗粒很快即由肝通过几种肝受体间的复杂相互作用而由血浆清除,涉及的受体包括能识别apo B和apo E的VLDL受体和另一对apo E为特异性的**残体受体**(remnant receptor)。后者被认为是LDL受体相关蛋白(LRP)。虽然在其他种属中,LDL颗粒正常主要是由此过程清理出血浆的,但人类则有很大一部分是转化为LDL。等到富含胆固醇的LDL形成时,甘油三酯大多都已清除,原先的VLDL中,只有apo B是唯一留下的脱辅基蛋白。正常情况下,血浆中胆固醇大多是以LDL颗粒形式出现的,IDL量很少。

对LDL受体和LRP起配基作用的apo E,对IDL清除和IDL颗粒转化为LDL颗粒,似皆有重要作用。apo E缺失者以及与这些受体结合效能较差的apo E同工型($E_2$)的纯合子,都可能发生血浆IDL颗粒(和乳糜微粒残体)聚集过多,血中胆固醇和甘油三酯皆增高,即所谓**异常β脂蛋白血症**(dysbetalipoproteinemia)。

### 低密度脂蛋白的代谢

所有低密度脂蛋白(LDL)颗粒都是VLDL通过IDL衍生而来的,都有一个apo B拷贝。所有其他载体蛋白现在都已脱除,连同大量磷脂和甘油三酯以及一些胆固醇。VLDL颗粒中虽然只有很少一部分最终以LDL颗粒了结,但血浆胆固醇大量寓于LDL颗粒,因为LDL从血浆清除相对为慢(半衰期2~3

日）。由于 LDL 颗粒中只有 apo B，因此只有通过 LDL 受体途径才能有效清除。正常情况下，约 75% LDL 颗粒是由 LDL 受体途径清除的，约 2/3 LDL 颗粒是肝清除的。LDL 受体途径是诺贝尔奖得主 Brown 和 Goldstein 阐明的，这是当代医学科学重大收获之一。LDL 经此途径的清除速率，是决定 LDL 水平的主要因素。LDL 受体与 apo B 结合亲和性很高，并使 LDL 颗粒内在化（internalization），几乎所有哺乳类动物细胞都有此受体。如图 211-1 右侧所示，LDL 颗粒是与细胞表面的受体结合，以后受体和结合的 LDL 颗粒被内化。LDL 输送到溶酶体，受体则重返细胞表面。在溶酶体内，蛋白组分的 apo B 降解为氨基酸或寡肽。胆固醇水解为游离胆固醇，现在可以离开溶酶体，而被细胞利用，进入细胞的多种运作，包括新细胞膜的合成，激素合成（肾上腺、卵巢和睾丸等细胞），胆汁酸的生成（肝细胞），或再酯化而以胆固醇酯小滴贮存。此外，如胆固醇已积累到足够数量，LDL 受体就会下调，细胞本身的胆固醇合成途径亦被抑制。因此通过这种有效调节机制，使得细胞既能获得足够胆固醇以敷生理需要，又不致使胆固醇聚积太多而可能产生毒性效应。特别是，肝的 LDL 受体途径，是人类调节血浆 LDL 水平的主要机制，而通过药物治疗对此途径的干预，则是目前降低 LDL 水平的主要方法。

必须指出，肝脏还能通过低亲和性的无效途径清除含 apo B 的脂蛋白。如家族性高胆固醇血症的纯合子，因无功能性 LDL 受体，LDL 清除分数（fractional clearance）大为减低，但仍能通过非特异性 LDL 清除途径，达到新的稳定状态。只是 LDL 水平仍将大为增高，从而有过早发生动脉硬化的高风险。涉及巨噬细胞系统的清除途径（scavenger pathway），也能通过非 LDL 受体途径清除 LDL 颗粒，这在动脉壁粥样硬化性损害的发生上可能也有重要作用。

## 外源性（膳食性）脂类的合成和转运

享用富含甘油三酯的膳食后，甘油三酯和胆固醇以游离脂肪酸及游离胆固醇形式，吸收进入小肠黏膜细胞。在此再酯化为甘油三酯和胆固醇酯，组合到新生脂蛋白即乳糜微粒的核心。乳糜微粒的表膜是由磷脂和 apo A-Ⅰ、apo A-Ⅱ、apo A-Ⅳ构成的。apo B-48 是乳糜微粒的关键组分，它是为完整的全长 apo B-100 编码的同一基因产物。命名 apo B-48，是由于

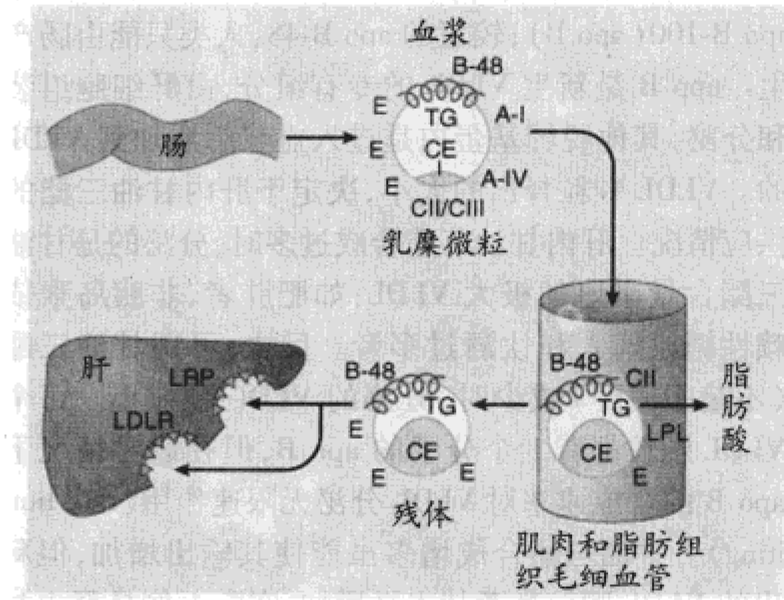



**图 211-2** 乳糜微粒（外源性脂肪）的代谢。肠中甘油三酯（TG）和少量胆固醇酯（CE）是与 apo B-48、apo A-Ⅰ和 apo A-Ⅳ封包，释入淋巴。乳糜微粒在淋巴和血浆是获得 apo E 和 apo C-Ⅱ/C-Ⅲ。TG 在毛细血管床中由脂蛋白脂酶（LPL）水解。残体颗粒与 LRP 和 LDLP 以及表面蛋白聚糖结合，主要由肝清除。乳糜微粒残体不是 LDL 的来源。

它与 apo B-100 的前 48%（氨端部分）完全相同。在人类，完整的全长 apo B-100 只在肝内产生，而 apo B-48 则只在肠内生成。apo B-48 虽由 apo B-100 基因转录，但信使 RNA 最初是由胞苷脱氨酶复合体（cytidine deaminase complex）编辑，使得位点特异性 C 转化为 U，从而产生一个终止密码。因此 B-48 是由 B-100 的氨基末端的一半构成的。与 LDL 受体结合的 apo B-100 完整功能域则在羧基末端。由于 apo B-48 无此结合区，故不能与 LDL 受体结合。因此乳糜微粒一旦由肠分泌出来，apo B-48 主要是起结构组分的作用。

甘油三酯约占乳糜微粒重量的 90% 以上，因此在血浆中这种脂蛋白的密度是最低的。血浆在冰箱留置过夜，如有乳糜微粒存在，将浮至顶部，形成一层“浮油”，这就是乳糜微粒试验的基础。正常人禁食 8～12小时后此试验都是阴性的，因为乳糜微粒在血浆中的半衰期很短。停食 12 小时取样乳糜微粒试验如为阳性，即表明乳糜微粒清除明显迟延。

乳糜微粒是通过胸导管进入血浆的（图 211-2）。在淋巴中和进入血浆后，乳糜微粒获得 apo C-Ⅱ、C-Ⅲ和 apo E（通过转移）。获得足够 apo C-Ⅱ后（这是 LPL 活力绝对必需的），乳糜微粒就能以 VLDL 颗粒同样方式，与 LPL 相互作用。而当甘油三酯充分水解后，剩下的即为乳糜微粒残体，核心容积组分大为减低，大量表面组分包括脱辅基蛋白如 C-Ⅱ、C-Ⅲ和

部分 apo E,像 VLDL 颗粒所述一样,也都转移到 HDL。但残体颗粒中胆固醇酯含量仍较丰富。这种胆固醇部分来自膳食,但也有相当数量是在胆固醇酯转移蛋白(CETP)介导下,由 HDL 转移来的。此外,由于它还是相对为大的颗粒,表面带有很多 apo E 拷贝,据信这就是在肝内与残体受体迅速作用和由循环有效清除的配基。肝脏摄取乳糜微粒残体的确切途径仍未明了,可能包括 LRP、LDL 受体本身和也能与 apo E 结合的细胞表面葡萄糖胺聚糖(glycosaminoglycans)。apo E 是残体清除过程的中心,只是由于它是为 IDL 摄取的。缺乏 apo E 或只能合成与受体结合度很差的 apo E 同工型($E_2$)的人,血浆中乳糜微粒残体聚集。

## 含 HDL 的脂蛋白

乳糜微粒和 VLDL 颗粒经 LPL 水解,释出脂肪酸以供外周组织利用时,表膜非酯化胆固醇、磷脂和各种脱辅基蛋白形成的大量表面物质是必须处理的。HDL 在这里扮演主要角色,对过多的表面物质起受体或"渗坑"作用(图 211-3)。新生的 HDL 颗粒是由肝和肠合成的,主要含有磷脂和两个主要结构蛋白:apo A-Ⅰ和 A-Ⅱ。富含甘油三酯的脂蛋白分解时,HDL 由其表面接受磷脂(主要是卵磷脂)和非酯化胆固醇。与 HDL 相关的酶(卵磷脂-胆固醇酰基转移酶,LCAT)从卵磷脂上脱除一个脂肪酸,转移到胆固醇,生成胆固醇酯和溶血卵磷脂(lysolecithin)。胆固醇酯化后即向 HDL 颗粒核心移动,从而使 HDL 颗粒表面又有可能接受另一游离胆固醇分子。胆固醇酯又被回送到肝(胆固醇逆向转运)。这里部分是由于对 HDL 颗粒的直接摄取,但还有另一重要机制,即不是对整个 HDL 颗粒的摄取,而是对其胆固醇酯的选择性摄取。介导这项活动的受体是 SR-B1,近来已被克隆到,并从肝和某些产类固醇细胞上鉴定到。此外,胆固醇酯还能通过 CETP 转移到其他脂蛋白如 VLDL、IDL 或 LDL,间接回肝。肝脏摄取这些富含胆固醇的脂蛋白,造成胆固导酯从血浆的净清除。这种 HDL/LCAT/CETP 系统在清除细胞过多胆固醇上起到关键作用,促其重返肝内,以利排出。动脉壁细胞凭借这一机制,清除过多胆固醇,这对减少此物在动脉壁中的聚集,从而抑制动脉粥样硬化的发生上,作用至为重要(第 66 章)。因此在把肝外组织中过多胆固醇转运回肝以胆汁排出的活动中,HDL 扮演着

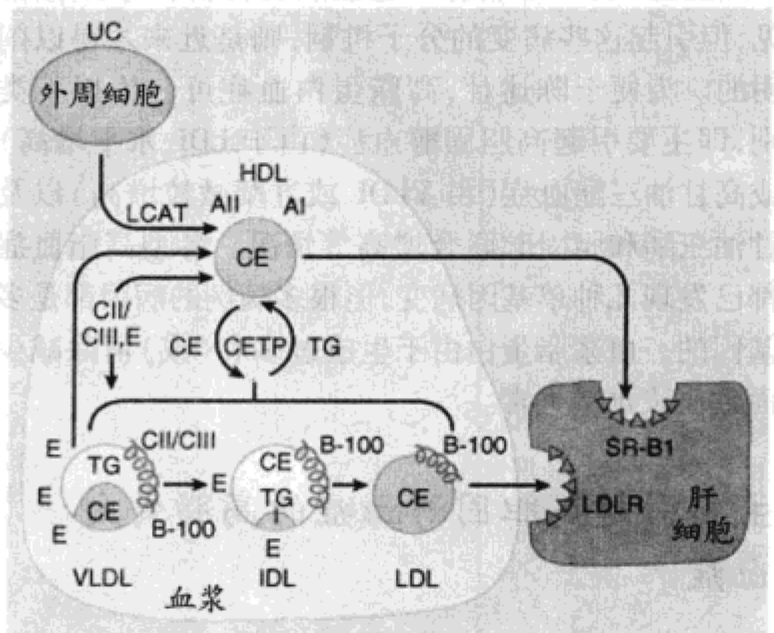



**图 211-3** 高密度脂蛋白(HDL)和含 apo B 脂蛋白的相互作用。HDL 有含 apo A-Ⅰ的颗粒和含 apo A-Ⅰ、A-Ⅱ的颗粒。主要由肝和肠产生的新生 HDL,接受来自 VLDL 和细胞膜的未酯化胆固醇(UC)。与 HDL 相随的卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(LCAT),使胆固醇酯化为胆固醇酯(CE),以后即为 HDL 的核心。胆固醇酯转移蛋白(CETP)把 CE 由 HDL 转移到含 apo B 的脂蛋白中,以交换 TG。对在 HDL 和 VLDL、IDL 间穿梭来回的脱辅基蛋白 C-Ⅱ/C-Ⅲ和 E,HDL 还起"渗坑"作用。通过与 SR-B1 的结合,HDL 还能把 CE 回输入肝,即把 CE 选择性发送到肝细胞。LDL = 低密度脂蛋白;LDLR = 低密度脂蛋白受体。

极为重要的角色。除回输胆固醇外,在脱辅基蛋白如 C-Ⅱ、C-Ⅲ和 E 分解代谢中进出富含甘油三酯的脂蛋白时,HDL 可能还起储池作用。

## 胆酸的生成

人体几乎所有细胞都能新合成胆固醇,但却无一能使胆固醇完全降解。但是肝细胞能把胆固醇转化为胆酸,随同游离胆固醇和磷脂,进入胆汁。分泌的胆酸,约 95% 都在回肠远端回收,进入肠肝循环,再由肝摄取,循环使用。以乳糜微粒或其他脂蛋白形式入肝的胆固醇,还可再循环并以 VLDL 分泌,或转化为胆酸进入胆汁。

# 脂蛋白代谢紊乱

脂蛋白代谢紊乱能引起高胆固醇血症或高甘油

三酯血症,或二者兼有。这些病变在群体中虽似常见,但引起这些病变的分子机制,则是近来才得以阐明的。为便于陈述计,高脂蛋白血症可分为以下类别,即主要引起高胆固醇血症(由于 LDL 水平增高)或高甘油三酯血症(由 VLDL 或乳糜微粒增高)以及甘油三酯和胆固醇联合增高等情况。各型高脂血症都已发现几种单基因病变,但很多病例的病因都是多基因的。血浆脂蛋白由于生成过多和(或)清除减少而致血浆水平失常。

## 主要引起高胆固醇血症的高脂蛋白血症

### 家族性高胆固醇血症和家族性载脂蛋白B缺陷

家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia;FH)为常染色体显性病变,患者因 LDL 受体缺陷或缺失,对血浆中 LDL 的清除功能减低。家族性载脂蛋白 B 缺陷(familial defective apolipoprotein B)是常染色体显性病变,患者 apo B 配基结合区缺陷,亦可导致血浆 LDL 清除迟延。二者 LDL-胆固醇水平皆明显增高,跟腱、髌腱、手指伸腱等处常有典型黄瘤(xanthomas)出现,睑黄瘤(xanthelasmas)亦有记载。患者常伴有早年发生的冠状动脉病(CAD)。杂合子 FH 估计 500 人中约有 1 例,患者 LDL 受体等位基因有一异常,可能无受体生成,或为基本无功能的异常 LDL 受体。杂合子的肝 LDL 受体数约减少 50%,LDL 分解代谢相应减少,血浆 LDL 增长 2~3 倍。纯合子 FH 幸极罕见(每 100 万人中约仅 1 例),患者几无功能性 LDL 受体发现,血浆 LDL 水平可能增长6~10 倍。此时 LDL 只能由低亲和性途径清理出血浆。还有一种罕见的常染色体隐性高胆固醇血症,不是由于 LDL 受体本身缺陷,而是 LDL 受体发挥正常功能所必需的衔接蛋白(adaptor protein)中有一个存在缺陷。家族性载脂蛋白 B 缺陷时,apo B 的配基结合区由于氨基酸 3500 位点错义突变(missense mutation)而发生缺陷。突变使得 LDL 与 LDL 受体结合障碍,引起的临床症状与 FH 相似。可能还有影响 LDL 与其受体结合的其他 apo B 突变存在。

以上病变皆以 LDL 胆固醇水平大为增高为特征。如不治疗,FH 病人将早年发生 CAD,以及动脉硬化的其他临床症候(第 66 章)。末梢血管病和脑血管病增多,但尚未多到 CAD 的程度。腱黄瘤则只见于 FH 和家族性 apo B 缺陷病人。跟腱或手和膝伸腱常出现双侧不规则性硬实和结节性增厚,影响正常功能(如穿鞋)。睑黄瘤亦常发生这种情况,角膜环(corneal arcus)亦常见,但后者亦可见于其他脂蛋白病时,还可见于血脂正常的老人。

杂合子 FH 的血浆胆固醇水平亦超过一般人口的上 1% 水平,一般可达 300~500 mg/dL。少数 FH 纯合子的血浆胆固醇水平可达 800~1000 mg/dL 以上。甘油三酯水平一般正常,但也有约 10% 稍见增高。乳糜微粒残体清除缺陷及血浆乳糜微粒明显增高的病人,胆固醇水平也会明显增高,但其甘油三酯水平亦极高,而且他们的血浆会出现混浊或呈乳油样,FH 病人的血浆则都是清晰的。

由于杂合子 FH 男子,年届四旬时即可能发生心肌梗死,故须严加治疗,减低 LDL 水平,其他危险因素亦须积极减低。FH 妇女的 CAD 风险虽亦增加,但其绝对风险仍低于男子,发生 CAD 的年龄也较迟。无论男女,发生动脉硬化的风险都可因其他危险因素的存在而大为增加,这些因素如吸烟、高血压、糖尿病、HDL-胆固醇低、Lp(a)水平增高等。所有患者都应采用低饱和脂肪和低胆固醇膳食,虽然此举也只能使 LDL 水平稍有减低。有效治疗是以一组名为“他汀”(statin)的 HMG-CoA 还原酶抑制剂为一线治疗药,可使 LDL-胆固醇水平减低 20%~45%,副作用不多。他汀类药物与胆酸结合树脂联合应用,常能使 LDL 水平减低 50%~60% 以上。有些人可能须以他汀、胆固醇结合树脂和烟酸的三联法,才能使 LDL 水平恢复正常。依泽替米贝(ezetimibe)是一种抑制肠内胆固醇吸收的药物,其降胆固醇作用的前景也被看好。此药不抑制胆酸吸收。遗憾的是纯合子 FH 一般亦难收效,因为这些药物主要是由提高 LDL 受体活性而收效的。这些人只能采取强劲措施,如反复血浆置换,或采用更严格的LDL 清除回输法(apheresis),患者血液通过体外 apo B 结合柱时,把 apo B 的脂蛋白清除。适选病人可做肝移植。今后可望通过基因疗法来矫治原发性基因缺陷。

### 多基因性高胆固醇血症

无论怎样界定高胆固醇血症,群体中都会有很大一批人 LDL-胆固醇水平增高(表 211-4)。采用常规定义,群体中上 5% 的人为高胆固醇血症,这样的人

中,平均每25人中只有1人是FH,只有2人是家族性联合性高脂血症(见后文)。绝大多数的高胆固醇血症是多项遗传因素与环境因素复杂的相互作用造成的。高胆固醇血症病因不明,可能是几种影响LDL调节的隐匿改变的集合表现(convergence)。但在膳食性胆固醇和饱和脂肪回应、胆固醇和胆酸生物合成调节以及LDL受体活性调节和含apo B脂蛋白的分泌与血管内降解等方面,都可能存在差异。

### 家族性高α脂蛋白血症

个别病人的总胆固醇水平轻度增高,是由于HDL-胆固醇增高。患者的LDL和VLDL一般都正常。这些人的HDL-胆固醇水平增高是遗传性的,有些家族是以常染色体显性性状遗传。有些家族的病因似为多基因性,HDL增高亦可见于慢性酒精中毒、雌激素应用效应和接触氯代烃类杀虫剂者。有些家族的HDL-胆固醇显著增高与遗传性CETP缺乏有关,特别是在日本人中。高α脂蛋白血症(hyperalphalipoproteinemia)患者临床表现上无任何特异处,由于CAD发生率较低,故寿命有轻度延长的报道。

## 主要引起高甘油三酯血症的高脂蛋白血症

### 脂蛋白脂酶缺乏和apo C-Ⅱ缺乏

脂蛋白脂酶(LPL)缺乏为罕见的常染色体隐性性状,特征为所有组织中皆无活性LPL,生后即有甘油三酯极度增高,临床可见发疹性黄瘤(eruptive xanthoma)和胰腺炎发作。但LPL专一活化剂apo C-Ⅱ缺乏,亦可出现同样临床症候,但其发生年龄较迟。

缺乏LPL的婴儿,高甘油三酯血症主要是由于乳糜微粒聚集,但到晚年VLDL清除障碍即较重要。发生此病,当为LPL缺乏或apo C-Ⅱ缺乏的纯合子。LPL缺乏和杂合子可能发生中度高甘油三酯血症,还可能是家族性联合性血脂增高的病原因素之一。LPL缺乏的纯合子婴儿,血浆甘油三酯极度增高,血清为肉眼可见的脂血性。患儿多难健壮成长,并因明显高乳糜微粒血症而有剧烈腹痛和胰腺炎。伸侧可见发疹性黄瘤,主要如肘、膝、背、臀等处,但亦可见于其他部位,如有,即为乳糜微粒血症的标志性体征。肝脾常肿大,系载脂泡沫细胞聚集所致。测定LPL活力,可在注射肝素后由血浆测定,因肝素可使LPL释放进入血浆。apo C-Ⅱ水平可作免疫测定。剔除膳食中脂肪,使乳糜微粒血症消失,临床症候亦可迅速消失。有效限制脂肪,常可使血浆甘油三酯水平保持在500～800 mg/dL以下;如此发疹性黄瘤、腹痛和胰腺炎等一般亦不致再发。可使内源性VLDL释出增多的因素如饮酒及糖皮质激素等,都应回避。精心控制饮食,患者一般都能活到成年,不致有何困难。尚无迹象表明此症可使动脉硬化发生风险增加。

### 家族性高甘油三酯血症

此症患者血中甘油三酯明显增高,LDL水平正常或减低,HDL-胆固醇水平明显减低。深入研究,发现VLDL颗粒虽仍较正常,但甘油三酯含量则甚丰富。LPL相关甘油三酯和乳糜微粒残体的清除似皆正常。HDL颗粒数也较正常,但正常含量极低的甘油三酯成分大为增高,胆固醇含量则反减低。此病的内在缺陷估计是肝内甘油三酯合成增多。现知此症为常染色体显性性状,极为常见。此症与CAD的关系,还有一些争议。患者一般是在常规脂类筛检时发现的,有时是因为显著高甘油三酯血症的并发症而为人所知。除非尚有乳糜微粒血症,不会发生黄瘤。患者一般是在成年期发生高甘油三酯血症的,对已知与高甘油三酯血症有关的因素,似有非同寻常的敏感性,如糖尿病、肥胖、饮酒过多以及应用雌激素、利尿剂、糖皮质激素、β-肾上腺素能阻滞剂等,皆可使甘油三酯增高程度大为加剧,甚至诱发乳糜微粒血症综合征。虽然论据还不尽完备,但多数专家对孤立性高甘油三酯血症者(如甘油三酯水平250-500 mg/dL)只要不是来自动脉硬化发生增多的家族,就不会给予治疗。

## 高脂蛋白血症所致混合性(或联合性)血脂增高

### 异常β脂蛋白血症

异常β脂蛋白血症(dysbetalipoproteinemia)亦称宽β或Ⅲ型高脂蛋白血症,特征为富含胆固醇的IDL型颗粒(常称β-VLDL)异常聚集。本病是以下两方面因素相互作用的结果:(1)apo E的常染色体隐性缺陷,致使乳糜微粒残体分解失常;(2)独立的后天加剧因素(如肥胖、糖尿病、妊娠)或遗传因素(FCH)

致使含 apo B 的脂蛋白生成过多。两方面因素联合作用,导致 IDL 样颗粒(由于 VLDL 分解障碍)和乳糜微粒残体(由于乳糜微粒代谢障碍)聚集,引起黄瘤、末梢血管病和 CAD。

apo E 有 3 个主要等位基因,相互区别只在一两个位点处的单个氨基酸取代,分别称为 $E_2$、$E_3$、$E_4$。这些等位基因都有纯合子个体,也有各种联合方式出现的杂合子。由 $E_2$ 等位基因编码的 apo E,与脂蛋白受体结合的能力大为减低,而该等位基因的纯合子(即 $E_2/E_2$ 纯合子)在群体中约有 2%,IDL 和残体分解代谢皆有相对缺陷。故血浆中富含胆固醇酯的 IDL 和乳糜微粒残体颗粒(β-VLDL)相对增多,LDL 水平则因 VLDL 向 LDL 转化缺陷而减低(图 211-1)。但是如无加剧因素,这些人的血浆总胆固醇水平实际是减低的,甘油三酯水平则仍正常。但是估计每 100 名 $E_2/E_2$ 纯合子中,有 1 人还伴有可使 VLDL 生成过多的情况。二者联合作用,造成 β-VLDL 颗粒的绝对聚集,如果数量过多,可致动脉硬化,表现为血中甘油三酯和胆固醇的显著增高。正常情况下,在琼脂糖凝胶电泳(agarose gel electrophoresis)上 VLDL 颗粒为"前 β"泳动,而异常 β 脂蛋白血症的 VLDL 残体的成分与 LDL 接近得多,故为"β"泳动("β-VLDL"),从而命名为**异常 β 脂蛋白血症**。由于 $E_2$ 等位基因纯合子尽管血浆总脂量是正常(甚至减低)的,但血浆中却有这种性质异常 的 VLDL 存在,因此有些专家把异常 β 脂蛋白血症的术语用于 $E_2$ 纯合子的情况,而对伴有血脂增高者则称**Ⅲ型高脂蛋白血症**或**宽 β 综合征**。Ⅲ型高脂蛋白血症表型亦可由于 apo E 完全缺失,已从极少家族中见到此症。

VLDL 生成过多或清除迟缓时,血脂明显增高,而以临床动脉硬化发生过早及末梢血管病和 CAD 出现。有临床症状的患者中,常有甲状旁腺功能减退发现。患者掌屈褶痕处常有极典型的扁平黄瘤(planar xanthomas),肘、膝可见结节性或结节发疹性黄瘤,根据这些损害,实际上即可诊断此症。但梗阻性肝病时偶亦有此征象。apo E 改变虽然出生时即有,但男子血脂增高很少在 30 岁前出现,妇女绝经前亦鲜有之。高甘油三酯血症如伴有非同寻常的高胆固醇血症,且有手掌或结节性黄瘤,亦高度提示此症。但尚须除外肝病和甲状旁腺功能减退。血浆 VLDL 成分电泳可见 β 泳动颗粒,而非典型的前 β 泳动。$E_2$ 同工型可在专业实验室中由等电聚焦法(isoelectric focusing)鉴定,还可作基因型测定。即使是血脂增高病人,LDL 浓度亦常减低,如 LDL 正常或增高,应另作诊断考虑。HDL 水平正常或稍减低,视血中甘油三酯增高程度而定。

很多有血脂增高临床征象的 $E_2/E_2$ 成人都伴有肥胖,减肥是最重要的。绝经后妇女小剂量雌激素替代疗法常能使脂蛋白恢复正常,而使高血脂得以矫治。所有病人都应以敏感的促甲状腺激素(TSH)测试法检查轻度甲状腺功能减退,如有,按此矫治,亦常能使脂蛋白组分完全恢复正常。吉非贝齐(gemfibrozil)常能使这类病人的脂类水平减低,大剂量烟酸(nicotinic acid)亦可收效。HMG-CoA 还原酶抑制剂减低高胆固醇血症极为有效,严重病例佐以小剂量吉非贝齐,常可使甘油三酯水平恢复正常。

### 家族性联合性血脂增高

心肌梗死病人中,很多都有显性遗传的高脂蛋白血症,而以不同的脂蛋白表型出现。如可能表现为 VLDL 或 LDL 增高,或二者兼备。有些一级亲属 VLDL 水平增高,有些是 LDL 增高,有些二者皆高。此病似为单基因性,遗传为常染色体显性方式,已定名为**家族性联合性血脂增高**(FCH)或**家族性多脂蛋白型血脂增高**。但脂蛋白表型不是一直稳定的。如患者在一次就诊时为 VLDL 增高,而在另一次就诊时又为 LDL 或 VLDL 与 LDL 均明显增高。此病分类虽仍未完全肯定,但所有接待早发性 CAD 的医生,都会发现此型改变实不少见。此病的特征是胆固醇缺失的 LDL 小颗粒聚集增多。因此患者的"LDL 胆固醇"水平可能仍较正常,但 LDL 颗粒数则是增加的,故 LDL-apo B 水平增高。有些研究者把这种情况称为家族性高载脂蛋白 B 血症(familial hyperapobetalipoproteinemia)。多数证据都提示内在缺陷是肝脏分泌 VLDL 增多。但其 VLDL 似较正常为小,每个颗粒的甘油三酯较少。此病无疑是几种不同遗传性状与基本缺陷——VLDL 生成过多相互作用的结果。如 VLDL 生成过多可能主要即表现为 VLDL 水平增高,如果除 VLDL 分解相对或绝对缺陷外,尚伴有 LPL 活力的相对缺乏。近来已发现很多杂合子 LPL 缺乏病例与这种表型有关。反之,即使 VLDL 和 IDL 分解适度,亦可由于 LDL 生成速率增加和(或)LDL 分解机制的功能性紊乱而使 LDL 聚集。这些人还常有 HDL 水平低下和 HDL-胆固醇及 apo A-Ⅰ的减低。

这种表型伴随的临床征象是轻度腹部肥胖、胰岛素抵抗、轻度高血压、VLDL 水平增高、密集小 LDL 数

量增多和HDL减低等。该综合征已被命名为**代谢综合征**或**胰岛素抵抗综合征**或**综合征X**(第242章)。此病更多见于男子,早发性CAD明显增多。其他危险因素对这些人的影响似亦大为加剧,早发CAD者中常有抽烟史。无任何典型黄瘤的病人,诊断是根据早发CAD异常增多的典型家族史,并由脂蛋白可变表型所证实,如有可能,应对一级亲属作脂蛋白表型测定。妇女亦可受累于此表型,但CAD的临床症候似出现较迟。由于此病患者提早发生CAD的风险很大,因此要千方百计为其减低脂蛋白水平。烟酸减低VLDL和提高HDL作用,对有些病人是极为有效的。其他疗法如单用HMG-CoA还原酶抑制剂,或与烟酸或与纤酯类药物如吉非贝齐合用,但是这些联合治疗可使肌炎的发生风险稍见增长(见后文)。单用吉非贝齐降低VLDL常极有效,但几皆伴有LDL的明显增高。

### 其他类型高甘油三酯血症

轻度高甘油三酯血症是最常见到的高脂血症之一。虽然很多高甘油三酯血症病人都能归入上述各类中的一种,但也有很多病人甘油三酯水平400~2000 mg/dL,似不能纳入以上任何一项。他们可能有高甘油三酯血症的家族史,或继发性高甘油三酯血症极为常见,如由于饮酒过多及糖尿病等。治疗基础病因,可使高甘油三酯血症减轻,但往往还会留下轻度增高,也许是由于某种尚待阐明的遗传缺陷。

## 获得性脂蛋白代谢紊乱

在无内在遗传性高脂蛋白血症的情况下,很多内科病变亦可伴有轻度甚至严重高脂血症。如潜含遗传性血脂增高,则获得性病变对脂蛋白水平的影响将大为加剧。常伴有脂蛋白水平改变的病变见表211-3。

**表211-3**

**获得性脂蛋白代谢紊乱**

| | |
|---|---|
| **高胆固醇血症** | 糖尿病 |
| 肾病综合征 | 尿毒症 |
| 甲状腺功能减退 | 脓毒症 |
| 异常丙种球蛋白血症 | 肥胖 |
| 急性间发性卟啉病 | 系统性红斑狼疮 |
| 梗阻性肝病 | 异常丙种球蛋白血症 |
| | Ⅰ型糖原贮积病 |
| **联合性高血脂症** | 脂肪代谢障碍 |
| 肾病综合征 | |
| 甲状腺功能减退 | **药物** |
| 糖皮质激素过多/Cushing病 | 乙醇 |
| 利尿剂 | 雌激素 |
| 糖尿病失控 | β-肾上腺素能阻滞剂 |
| **高甘油三酯血症** | 异维甲酸(13-顺-维甲酸) |

### 糖尿病(第242章)

未获治疗的胰岛素依赖性糖尿病患者和非胰岛素依赖性糖尿病的失控患者,都常有高甘油三酯血症、HDL水平减低和LDL密集小颗粒等改变。他们的脂肪或肌肉组织中LPL活力似皆减低,故VLDL清除亦相对减弱。这些人的LDL水平虽非绝对增高,但就甘油三酯增高幅度而言,LDL水平仍较预期为高。部分是由于高血糖对LDL颗粒的非酶糖基化,以及胰岛素缺乏时LDL受体的下调。

### 慢性尿毒症和透析(第118章)

很多慢性尿毒症病人VLDL增高,伴有高甘油三酯血症和HDL胆固醇水平减低。即使在启用维持性血透析或腹膜透析后,血脂改变还会持续下去。这些血脂异常与LPL介导的甘油三酯清除缺陷和伴随的生成过多有关。

### 乙醇及其他药物

很多情况都能引起轻度高甘油三酯血症,其中饮酒可能是最常见的,多数饮酒者甘油三酯水平都会增高。这是由于脂肪酸合成和VLDL输出都被激发,而LPL活力则受抑制。VLDL水平尚在正常基线的人,一般不会发生问题,但如VLDL分泌过多,或尚有其他情况影响VLDL清除,则将因饮酒而发生显著高甘油三酯血症。利尿剂和β-肾上腺素能阻滞剂对无内在脂蛋白代谢失常的病人,可使甘油三酯轻度增高,已有内在高甘油三酯血症的病人,增加则极突出。遗传性高甘油三酯血症及家族性联合性血脂增高病人服用雌激素,可使VLDL水平明显增高。以异维甲酸(isotretinoin)(13-*cis*-retinoic acid)治疗囊状痤疮的病人中,25%发生高甘油三酯血症。

### 甲状腺功能减退(第 239 章)

甲状腺激素在脂蛋白代谢很多环节中都有重要作用。LDL 受体活性对甲状腺素水平尤为敏感,甲状腺功能减退时,LDL 受体数下调,故 LDL 水平增高。加之 LPL 活力减低,也使 VLDL 水平增高,甚至乳糜微粒血症亦偶见,特别是有异常 β 脂蛋白血症的患者。

### 肾病综合征(第 119 章)

在大量蛋白尿和血浆白蛋白减少的情况下,肝内蛋白总合成率代偿性增加,特别是 VLDL 输出明显增多。伴有 VLDL 分解缺陷者亦有之,部分是由于 LPL 活力的减低。

## 高脂蛋白血症与动脉硬化

动脉硬化的病因是多方面的,有关其发生机制的一般性讨论见第 66 章。但是高胆固醇血症与动脉硬化的因果关系,已为大量动物模型研究和大量随机双盲临床干预试验所证实。血浆 LDL 胆固醇水平减低,可使以后发生临床 CAD 的风险大为减低,无论是研究开始时已有 CAD 还是尚无 CAD 的病人。在延续 5 ~7 年的研究中新发冠心病的发病率和死亡率减少达 30% ~40%。在斯堪的纳维亚辛伐他汀(simvastatin)存活率研究(SSSS)和西苏格兰冠心预防研究(WSCPS)两项大型研究中,总死亡率下降也有统计学意义。血管造影检查也证实:严格降胆固醇治疗,可使冠脉损害发展放慢,有时甚至明显消退。血浆甘油三酯水平与 CAD 风险相关性也很明显,但其确切意义则不很清晰,因为甘油三酯水平增高尚与其他因素有关,而它们与 CAD 风险的关系可能更为直接。

### 乳糜微粒和极低密度脂蛋白(VLDL)

几乎没有证据足以说明乳糜微粒有致动脉硬化作用,也许是因为它们的颗粒太大,不能进入动脉壁。VLDL 颗粒可能也太大了,但空腹时 CAD 风险与高甘油三酯血症相关性,几乎与高胆固醇血症相同,血浆中甘油三酯大多是由 VLDL 携带的。这种相关性可由高甘油三酯血症常伴有肥胖、HDL 水平减低、密集小 LDL 和糖尿病得到解释。更可能的原因是 VLDL 的分解产物 IDL,有致动脉硬化作用。实际上,高血脂病人的异常 β 脂蛋白血症,聚集的脂蛋白就是一种 IDL,即所谓 β-VLDL。这样的病人,发生动脉硬化及其并发症的风险都是增高的。不仅如此,以高脂、高胆固醇膳食喂养的实验动物,聚集的脂蛋白主要也是同一类别的 β-VLDL。

### 低密度脂蛋白(LDL)

LDL 的致动脉硬化性已无疑义。家族性高胆固醇血症(FH)病人,早发性动脉硬化至为突出。但是除 LDL 水平大为增高外,IDL 水平也有所增高。但是对 LDL 受体亲和性减低的 apo B 突变病人,聚集的只是LDL,任何特定血浆胆固醇水平时发生 CAD 的风险,似都与 LDL 受体缺乏病人相当。越来越多的证据提示:LDL 在动脉内的氧化修饰,对 LDL 的致动脉硬化作用即使不是必需也是非常重要的。现已有大量证据说明氧化型 LDL 是在动脉壁形成的,氧化型 LDL 产物则可通过很多机制引起动脉硬化,如吸引单核细胞来到损害处,促使其转化为巨噬细胞。后者表达的清除受体则能摄取氧化型 LDL,形成泡沫细胞和脂纹性损害(fatty streak lesion)。此外,氧化型 LDL 产物还有毒性,造成内皮损害,引发血栓形成。在几种动物模型中,抗氧化剂治疗可使动脉硬化的发展减慢,但是有关天然抗氧化剂(维生素 E,维生素 B,β-胡萝卜素)的大规模临床试验大多是阴性结果。

### 高密度脂蛋白(HDL)

大量流行病学资料证明:血浆 HDL 水平增高,可使 CAD 风险减低。直到不久以前,对高 HDL 水平的保护作用,是直接来自 HDL 本身,还是代表其他某种因素的"标志",仍未肯定。现在通过转基因小鼠的研究已证明:HDL 增高,可使这些小鼠对动脉硬化的易感性减低。现在普遍认为:HDL 对动脉硬化的保护作用,是由于它促使胆固醇的反向转运,即 HDL 能从组织接受更多胆固醇,直接或者通过其他脂蛋白返回肝脏,但此说尚未得到确切证明。需要指出的是,HDL 在胆固醇逆向转运中的动力学作用,不一定与它在血浆中的稳态浓度平行。而且 HDL 减低作为危险因素的重要性,还须联系伴随的 LDL 水平进行评估。如素食主义者的 HDL 水平较低,但是由于他们

的LDL水平也极低,因此发病风险不致增加。

### 脂蛋白A(Lp〈a〉)

很多群体调查都发现Lp(a)水平增高与CAD风险增高有关,特别是LDL水平亦增高时。但Lp(a)似为一独立危险因素。Lp(a)为LDL颗粒,另有一称为apo(a)的大蛋白以二硫键相连。apo(a)蛋白有很多不同的等位基因型,分子大小差异很大,主要是由遗传因素决定的。apo(a)与纤溶酶原(plasminogen)高度同源性,但无具催化作用的活性位点。对此的设想主要是集中在这种可能性上,即apo(a)干扰纤溶酶原与其受体的结合,从而抑制纤溶酶的形成和溶栓的发生。另一方面,Lp(a)与动脉细胞外基质结合增多,亦可使LDL的沉积增多。迄今在有效降低Lp(a)水平上,尚无切实疗法,惟烟酸可能有轻度减低作用。

## 血脂增高的实用疗法

### 高胆固醇血症的治疗

无论LDL水平增高原因为何,病人处理一般都是相似的。几乎所有病人首先都是通过膳食调整●,●来使LDL水平减低,以后如有必要,再添加药物治疗。由于LDL受体在调节血浆LDL水平上作用极为重要,因此治疗目的是使肝LDL受体活力达到最高表达。膳食中胆固醇和饱和脂肪都能使肝LDL受体活性抑制,因此减低这些膳食成分即可使肝LDL受体上调,从而使血浆胆固醇水平减低。FH杂合子的反应则较有限,即使严格限制饮食,一般也只能使LDL水平下降不过5%~10%。但是所有病人仍应给予这方面的知识,因为有些人是能收到极好效果的。

调节肝内LDL受体活性,可能也是很多高血脂药物影响血浆胆固醇水平的内在机制。肝细胞是胆固醇主要合成部位。肝细胞产生的胆固醇,要么以VLDL形式进入血浆,要么转化为胆酸,进食时释放入肠。正常情况下,95%以上胆酸都经肠肝循环回收和转运到肝,每日如此反复循环6~7次。胆酸结合树脂(bile acid-binding resins)的作用是在肠内结合胆酸,促其由大便排出。如此防止回收,而使肝内胆酸储备匮乏。为此肝细胞实际上会增加胆固醇(和甘油三酯)合成,胆酸合成亦代偿性增加,以恢复匮乏的胆酸储备。但胆固醇合成虽增加,仍不足以补偿某些重要细胞内固醇储备的匮乏,对此肝细胞的回应是同时也增加LDL受体的表达。这样又能将LDL颗粒(或其前体)直接由循环清除。因此,一种非系统性药物也能促使血浆LDL颗粒的清除,而使血浆胆固醇水平减低。可溶性膳食纤维如燕麦麸,很可能也是以类似方式与胆酸结合而使血浆胆固醇水平减低的。很多人的血浆胆固醇达此水平就已足够需要了。但有些人由于胆固醇(和甘油三酯)合成增多,致使VLDL合成和释出增多,结果就使降胆固醇作用被部分抵消。实际上,很多病人在胆酸螯合剂治疗下,发生暂时甚至持久性血浆甘油三酯(VLDL)增高,尽管LDL水平是减低的。VLDL生成增加,促使更多LDL产生,从而使LDL清除增多的作用被部分抵消,故LDL下降不尽如人意。因此又常以另一药物与胆酸螯合剂合用,以对LDL水平起到协同性减低作用。如烟酸能有效抑制脂蛋白由肝释出,与胆酸结合树脂合用,即极有效,选用一种HMG-CoA抑制剂,收效尤佳。这些被称为“他汀”类的药物,直接抑制胆固醇生物合成,因此不但能直接抑制新的脂蛋白生成,而且由于对肝特异性固醇储备的进一步消耗,也使肝LDL受体活性表达到最大程度。这些药物由于应用便易,副作用亦相对为少,故已广泛用于LDL水平增高的治疗。如与胆酸结合树脂联合应用,作用更为增强,可使LDL水平减低50%以上。如在以上二药基础上,再增添烟酸为第三药物,则LDL水平减低将达70%。

### 治疗对象

近年来高胆固醇血症的定义已有很大改变,现已获悉,“理想”或“最佳”胆固醇水平与“正常”水平是很不同的,因为所谓“正常”,是人为界定在群体钟形曲线的第90或95百分位数。美国胆固醇教育规划(NCEP)专家组为全民的血液胆固醇提出了力求达到的理想水平。●很多专家指出,血浆胆固醇只要超过160~180 mg/dL,就已超出理想值,这从CAD发生率甚低的日本人中就能看到。遗憾的是绝大多数美国人的血浆胆固醇水平,都远高于理想值。因此还要作很大努力,使公众认识到,应遵守适当膳食准则,降低血浆胆固醇。

需要指出:这些截止点(cutoff points)是对整个群体而言的,至于特定病人的胆固醇适当水平,则须结合其他危险因素来考虑。虽然很多人的血浆胆固醇水平极高,显然会使CAD发生风险增加(第68章),但大多数发生CAD的病人,总胆固醇和LDL胆

固醇水平实际是边缘性，甚至低于边缘性的也不在少数。如高血压●、糖尿病●,●和末梢血管病者血浆胆固醇处于任何特定水平时风险都是显然增加的，都能受惠于药物治疗。HDL低(<40 mg/dL)也会使风险明显增加。心脏病的强烈家族史对风险增高也有很高预测性。最后，对糖尿病和已有CAD特别是已做过冠状动脉搭桥移植或其他类型干预的病人，治疗的目的是使LDL胆固醇减至100 mg/dL以下。动物实验和临床试验资料都证明：血浆胆固醇水平减低愈甚，临床获益愈大。如近来完成的心脏保护研究，进入研究的男女在20 000人以上，年龄40~80岁，有CAD和非冠状动脉性血管闭塞病证据，接受过降压治疗，或为糖尿病者。脂类的唯一条件是总胆固醇水平>135 mg/dL。试验者被随机分为他汀类和安慰剂两组。经过约5年(中位数)随访后，发现各种血管病的死亡率减低17%，各种病因性死亡率减低12%。重大血管事件减少24%，各年龄组包括进入试验时已达75岁以上的耄耋老人都能收到这样的效果。●而且无论总胆固醇和LDL胆固醇基础水平如何，都能得到这样的正面效益，也就是说，进入试验时LDL胆固醇<100 mg/dL的人，收益比例与LDL胆固醇>130 mg/dL的人是相当的。

NCEP还在为一般群体的胆固醇水平，谋求最佳筛查的治疗方案。它现在主张所有20岁以上成人，都要做空腹脂蛋白测定(包括总胆固醇，LDL胆固醇，HDL胆固醇，甘油三酯等)，每5年测定1次。如未能取得空腹血样，就只有总胆固醇和HDL胆固醇量是有意义的。在这种情况下，如总胆固醇量≥200 mg/dL，或HDL<40 mg/dL，就应再做空腹脂蛋白测定。由于LDL胆固醇与CAD关系是连续性的，

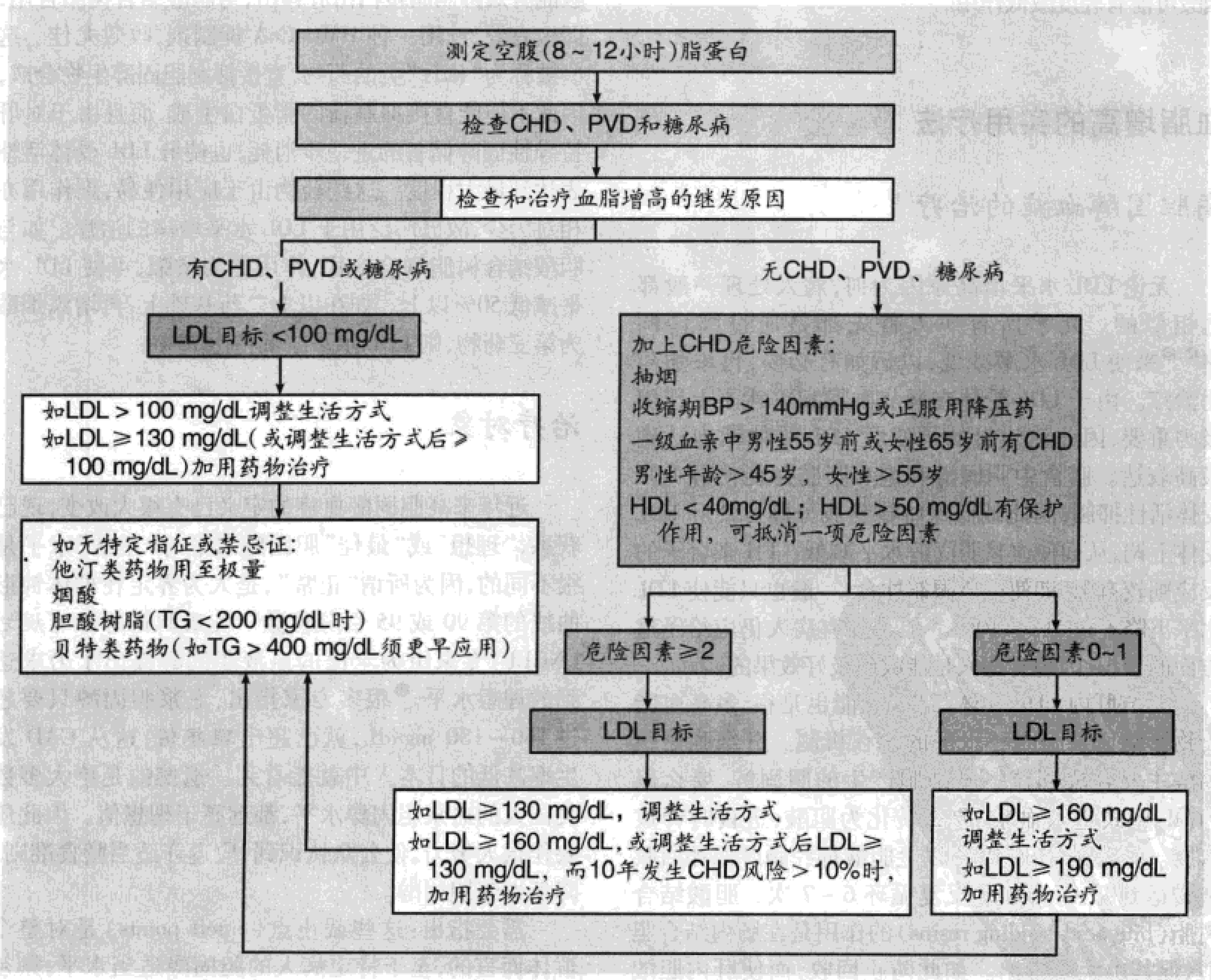



**图211-4** 脂类筛查和治疗途径。BP=血压；CHD=冠心病；HDL=高密度脂蛋白；LDL=低密度脂蛋白；PVD=末梢血管病；TG=甘油三酯。(由Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program〈NCEP〉Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults〈Adult Treatment Panel Ⅲ〉. JAMA, 2001, 285: 2486-2497)

因此NCEP是按LDL值来对胆固醇水平进行分类的(图211-4)。需要指出,把LDL 160 mg/dL定为增高,是按美国成人最高20百分位数提出的,也是CAD发生风险剧增的水平。同样,HDL < 40 mg/dL也是一项独立的危险因素。其他可使风险增加而与LDL胆固醇水平无关的因素还包括已有CAD存在,因为它可使10年内CAD处于高风险状态。

病人的风险分类是从LDL胆固醇水平开始的(图211-4)。最佳LDL应远在100 mg/dL以下,100~129 mg/dL为要求(但已远非最佳)水平,130~159 mg/dL为边缘性增高,而 > 160 mg/dL为明显增高,然后应根据相关危险因素,决定是否须予治疗。高胆固醇血症的治疗目标是按LDL胆固醇要求水平(desired level)提出的,如因已有CAD或CAD对等病(如糖尿病)而处于CAD高危状态的病人,治疗目标是把LDL胆固醇降至远低于100 mg/dL的水平。这个标准也适用于有两项以上风险等级的人,如HDL水平减低[8]和有CAD家族史危险因素的病人,可把治疗目标定在130 mg/dL以下。医生必须根据病人具体情况,因人制宜地制订治疗方案。如对家族性高胆固醇血症病人,即使别无其他危险因素,可能也应争取把LDL胆固醇水平控制在100 mg/dL以下。近10年来,通过临床试验不断得到新信息(如从心脏预防研究得到的信息),LDL胆固醇治疗目标也在不断修订。不同临床情况下,胆固醇要降到什么程度才是真正最佳水平,现仍未详,今后随着临床试验的深入,应能解决这个问题。因此医生要高度关注有关这方面的新信息,为病人制定最佳治疗目标和治疗方案。

CAD一级预防仍是治疗的基础,[1,8]包括减少膳食中饱和脂肪(<7%总热量)和胆固醇(<200 mg/d)摄入量,脂类摄入总量应限为热量的25%~35%,增加体力活动,控制体重等。以上各条,即使对胆固醇为最佳或接近最佳水平的人,也是适用的。这样的治疗性生活方式调整,是一级预防的基础。通常应先经3月以上这样的生活方式调整,再考虑是否需要药物治疗。但是对因LDL水平增高或有其他危险因素存在而风险较高的人,药物治疗可使5年中CAD事件和死亡风险降低,治疗更长时间,预料收益还会更大。

**表 211-4**

**能以膳食调整和药物处理的原发性脂蛋白紊乱**

| 紊乱 | 机制 | 并发症 | 治疗* |
|---|---|---|---|
| 家族性或多基因性高胆固醇血症 | LDL受体活力减低<br>载脂蛋白B缺陷,不易为LDL受体识别 | CAD;偶为PVD,卒中 | 膳食调整<br>他汀类<br>胆酸结合树脂<br>贝特类(他汀类耐受不良时) |
| 家族性联合性高脂血症† | 肝分泌富含载脂蛋白B的VLDL增多和向LDL转化增多 | CAD,PVD,卒中 | 膳食调整和减肥<br>他汀类<br>烟酸<br>贝特类‡ |
| 家族性高甘油三酯血症§ | 由于LPL活力减低致使血清甘油三酯清除减少<br>肝脏分泌富含甘油三酯的VLDL增多 | 甘油三酯浓度 > 2000 mg/dL时可致胰腺炎;CAD风险不一 | 膳食调整及减肥<br>贝特类‡<br>烟酸<br>n-3脂肪酸<br>氧雄龙 |
| 残体清除病(家族性异常脂蛋白血症) | VLDL分泌增多<br>载脂蛋白$E\varepsilon_2$纯合子①($\varepsilon_2/\varepsilon_2$)及杂合子($\varepsilon_2/\varepsilon_3$或$\varepsilon_2/\varepsilon_4$)所致残体脂蛋白清除障碍 | PVD,CAD,卒中 | 膳食调整,减肥<br>贝特类‡<br>烟酸<br>他汀类 |
| 家族性低α-脂蛋白血症(低HDL综合征)§ | 载脂蛋白A-1形成减少,清除增多,CETP或肝脂肪酶增多 | CAD,PVD(可能伴有高甘油三酯血症) | 运动及减肥<br>烟酸<br>贝特类‡<br>他汀类 |

①此处原文为杂合子,似误。——译者。

*单独或联合用于治疗,基本治疗在先,其后按重要性依次列出。

†糖尿病可使病情大为加剧。糖尿病的血脂增高发生机制接近家族性联合高脂血症。

‡贝特类与他汀类合用,可使肌病发生风险增加。

§此症特征是HDL胆固醇浓度减低。

CAD = 冠心病;CETP = 胆固醇酯转移蛋白;HDL = 高密度脂蛋白;LDL = 低密度脂蛋白;PVD = 末梢血管病;VLDL = 极低密度脂蛋白。

由 Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. N Engl J Med,1999,341:498-511.

已有过 CAD 经历，或虽未有过 CAD 但有糖尿病的患者，治疗目标都是使 LDL 降至远低于 100 mg/dL 的水平。这些人如已有 CAD，可能就要膳食和药物治疗双管齐下。

烟酸[●,●]和贝特类药物如吉非贝齐(gemfibrozil)[●,●]都是有效药物，但一般皆以他汀类(statins)为一线药物(表 211-4)，可使 LDL 水平减低 25% ~ 45%。[●,●]他汀类与胆酸结合树脂合用，疗效亦高，LDL 减低常在 50% 以上。他汀类药物应用已超过 15 年，大多无严重副作用发生。偶有报道与一种肌炎样征象有关，特别是与烟酸或吉非贝齐合用时，还有少数是与红霉素和某些抗真菌药合用时。临床表现为肌痛，伴有肌肉肌酸激酶(creatine kinase)增高。明显横纹肌溶解(rhabdomyolysis)亦偶有报道。此副作用在接受环孢菌素(cyclosporine)治疗的移植病人中发生尤多。肝功能试验异常也偶有所闻，但常与饮酒过多有关。他汀类治疗前，应测定肌酸激酶水平，留下基数，治疗初期 2 月测定 1 次，以后可半年 1 次。现已证明他汀类用于一级预防，特别是已有冠心病者用作二级预防，能有效减少冠心事件。[●~●,●,●,●]近来推出的依泽替米贝，能减少胆固醇在肠内的吸收，初步研究证明可使 LDL 再降低 20%。[●]LDL 水平最高的 FH 病人，还常加用烟酸，促使 LDL 水平正常。

## 轻度高甘油三酯血症的治疗

NCEP 提出的新标准已把正常甘油三酯水平界定在 150 mg/dL 以下；150 ~ 199 mg/dL 为边缘性增高；200 ~ 499 mg/dL 为增高；500 mg/dL 以上为极度增高。前已提出，甘油三酯和 CAD 之间的关系是复杂的，可能是高甘油三酯与低 HDL 水平及 LDL 的致动脉硬化形式之间的联系所致。不过近来的荟萃分析提示甘油三酯增高可能是 CAD 的一项独立危险因素。因此它的增高也应引起注意。轻度高甘油三酯血症病人，应由非药物疗法开始治疗，包括体重过重的减肥，增加体力活动，低脂膳食等。饮酒须节制。吉非贝齐可使 VLDL 水平减低，但却常伴有 LDL 水平的增高。烟酸可用于减低 VLDL 和提升 HDL。现在很多专家以他汀作为家族性联合型血脂增高的起始治疗。可使 VLDL 水平减低，HDL 水平增高，LDL 水平亦未增长。有些病人是以他汀与烟酸联合治疗，有些病人以吉非贝齐与他汀合治，但这些联合治疗可使肌炎的发生风险稍见增高。

## 显著高甘油三酯血症的发现和治疗：乳糜微粒血症综合征

显著乳糜微粒血症而血浆甘油三酯水平 > 1000 mg/dL时的临床症候，即**乳糜微粒血症综合征**(chylomicronemia syndrome)，应立即给予有效治疗，以防发生严重内科并发症包括胰腺炎等。任何时候乳糜微粒聚集过多时，就会发生此综合征。少数是由于纯合子 LPL 缺乏及 apo C-Ⅱ缺乏。但更常见的则是甘油三酯清除因素的遗传性缺陷(如 LPL 缺乏杂合子)和获得性加剧因素(表 211-3)的联合作用所致。糖尿病酮症酸中毒也是常见原因。

血浆甘油三酯水平可增至极高水平，如远逾 20 000 mg/dL 以上，但临床症候不一定与甘油三酯增高程度相关，此中原委仍未明了，如甘油三酯高达 20 000 mg/dL的病人，可能仍无症状，而甘油三酯水平在 3000 mg/dL 或更低的，却可能发生腹痛甚至胰腺炎。视网膜脂血症(lipemia retinalis)常见，发疹性黄瘤亦常有之。患者可能诉述肢体感觉失常，特别是手背和足背，面、胸常显潮红。重度高乳糜微粒血症时，有发生近期记忆障碍的记载。患者可能反映对称性关节痛，但体检关节无受累迹象。糖尿病者发生此综合征，可能伴有明显胰岛素抵抗，血糖显著增高，糖尿病酮症酸中毒亦常见。由于乳糜微粒增高极为突出，总血量中脂肪占有份额增大，很多常规化验皆已失效，因为脂肪与水同被取样。如高乳糜微粒血症者取样测定常发现血钠减低，实为低钠血症假象，原因是测试的血量中包含脂类，而脂类是不含钠的。测试前先作短时离心，剔除乳糜微粒，即能消除这种伪差。脂血症时淀粉酶测试可呈阴性，显然是淀粉酶抑制物的影响。

根据空腹血浆时乳糜微粒的存在，即可作出诊断，此时血浆皆呈乳样。血浆甘油三酯水平 > 350 mg/dL时，血浆常显混浊，因为 VLDL 聚集过多；甘油三酯 > 1000 mg/dL 时，肉眼即可看出脂血征象。血浆乳糜微粒极度增高时，全血外观如奶油番茄汤，血浆在冰箱中放置过夜，顶部可见乳糜微粒厚层。由于高乳糜微粒血症的主要原因是膳食性脂肪聚集，故治疗为绝对剔除膳食中脂肪，直至甘油三酯降至安全水平。伴有胰腺炎者，一般应禁食禁水，如此每 2 ~ 3 日血浆甘油三酯水平可望减低 50%。恢复进食时，各种脂肪开始亦须完全禁止，以后恢复亦须极为缓渐。

## 罕见的脂蛋白代谢紊乱

有些脂蛋白代谢的遗传性病变虽很罕见,但却使人从中领悟到很多脂蛋白功能。**低β脂蛋白血症**(hypobetalipoproteinemia)患者的apo B等位基因一个或一对突变,故产生apo B截短蛋白(truncated proteing)。由于合成缺陷和血管内分解增加,故血浆中含apo B的脂蛋白水平大为减低。杂合子的LDL胆固醇水平可能≤50 mg/dL,少数复合杂合子的LDL胆固醇水平可能≤5 mg/dL。这些人常无症状,并享长寿。罕见的常染色体隐性遗传的**无β脂蛋白血症**(abetalipoproteinemia)患者,完全失去由肠细胞释出apo B-48及由肝释出apo B-100的功能。前已指出,他们的apo B基因仍正常,但无组装脂蛋白必需的MTP。由于不能制造乳糜微粒,故脂肪和脂溶性维生素吸收不良。临床有共济失调、神经病和色素性视网膜炎等症候,大剂量维生素E治疗有效。**Tangier病**为隐性遗传病,患者血浆中几无HDL存在,但是他们的apo AⅠ基因是完全正常的。缺陷基因编码的ATP结合框(ABCA1)转运蛋白,是胆固醇从细胞清除所必需的。因此吞噬细胞中胆固醇酯聚集。患者扁桃体常增大而发黄,角膜浑浊,并有多神经病。这些纯合子尽管HDL几近于无,但是他们发生CAD的风险未见明显增加,可能是由于他们的LDL胆固醇水平一般都很低。患者可能要给予降低LDL水平的治疗。初步资料提示纯合子风险增加,也许就是由于LDL水平较高所致。

**胆固醇酯转运蛋白**(cholesterol ester transfer protein)突变近来亦有报道,特别是在日本人中,患者HDL中胆固醇酯丰厚,HDL胆固醇大为增高,常达100 mg/dL以上。一般认为,这种突变对CAD有防护作用,确否尚待证实。反之**卵磷脂胆固醇酰基转移酶**(lecithin cholesterol acyltransferase)缺乏时,血浆和组织中非酯化胆固醇聚集,患者可能过早发生CAD。此外,还可发生角膜混浊、溶血性贫血和早发肾衰竭。治疗为肾移植和限脂膳食。还已报道两种导致异常固醇聚集的罕见病变:**脑腱黄瘤病**(cerebrotendinous xanthamatosis),患者胆酸合成缺陷,而胆固醇合成过多,脑、肌腱和其他组织中胆固醇聚集,可能引起神经症状(包括小脑共济失调和痴呆)、腱黄瘤、动脉硬化、白内障等。此外,病人还可因植物固醇(主要是β-谷固醇〈β-sitosterol〉)异常聚集而发生大型腱黄瘤。正常情况下,植物固醇是不被吸收的,但谷固醇血症(sitosterolemia)患者能在肠中吸收(原因不详),故血浆和肌腱中皆有β-谷固醇聚集。近来从本病患者中发现为ATP结合框半转运蛋白*ABCG 5*和*ABCG 8*编码的两个相邻基因的突变,据称二者对肠和肝中固醇转运有作用。由于这些病人对胆固醇的吸收也增多,因此这些蛋白可能对肠内固醇类的吸收都有影响。治疗为低植物固醇和低胆固醇膳食,服用考来烯胺(cholestyramine),以利固醇在胃肠道的排出。

### A 级论证文献


❶Knopp RH, Walden CE, Retzlaff BM, et al. Long-term cholesterol-lowering effects of 4 fat-restricted diets in hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic men. JAMA, 1997, 278: 1509 – 1515.
4种限脂膳食对高胆固醇血症和联合性高脂血症男子的长期降胆固醇作用。

❷Knopp RH, Retzlaff B, Walden C, et al. One-year effects of increasingly fat-restricted, carbohydrate-enriched diets on lipoprotein levels in free-living subjects. Proc Soc Exp Biol Med, 2002, 225: 191 – 199.
加大脂肪限制、增加糖类含量的膳食,对自由生活者脂蛋白水平的1年效应。

❸Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel Ⅲ). JAMA, 2001, 285: 2486 – 2497.
美国胆固醇教育项目(NCEP)专家组有关成人血胆固醇增高的检查、评估和治疗的第3份总结报告。

❹Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2003, 361: 1149 – 1158.

阿托伐他汀对胆固醇浓度一般或低于一般平均水平的高血压病人预防冠心病和卒中事件的作用。本文是在英裔斯堪的纳维亚人中进行的以降脂为核心的心脏转归研究(ASCOT-LLA)多中心随机试验结果。

❺Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomized placebo-controlled trial. Lancet, 2003, 361: 2005 - 2016.
5963 例糖尿病者以辛伐他汀降低胆固醇对心脏保护作用的专题研究。

❻Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: The ADMIT study: A randomized trial: Arterial Disease Multiple Intervention Trial. JAMA, 2000, 284: 1263 - 1270.
烟酸对糖尿病和末梢动脉病患者血脂和脂蛋白水平及血糖控制的影响。本文是动脉病多项干预的随机试验。

❼Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet, 2002, 360: 23 - 33.
补充抗氧化维生素对 20 536 例高风险者心脏保护作用的安慰剂对照随机研究。

❽Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: A randomised controlled trial. JAMA, 2001, 285: 1585 - 1591.
吉非贝齐治疗与血脂水平及重大冠心事件关系的随机对照试验。

❾Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: Long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol, 1986, 8: 1245 - 1255.
烟酸对冠心病者 15 年死亡率的长期效应。

❿Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low level of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med, 1999, 341: 410 - 418.
吉非贝齐对高密度脂蛋白胆固醇水平减低男子的冠心病二级预防作用。

⓫Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). Lancet, 1994, 344: 1383 - 1389.
辛伐他汀减低胆固醇对 4444 例冠心病者存活率影响的随机试验(斯堪的纳维亚辛伐他汀存活率研究即 4S 研究结果)。

⓬Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atovarstatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL Study: A randomized controlled trial. JAMA, 2001, 285: 1711 - 1718.
阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征者早期复发性缺血事件预防作用的随机对照试验(MIRACL 研究)。

⓭Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadminitered with patorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation, 2003, 107: 2409 - 2415.
依泽替米贝与阿托伐他汀合用治疗原发性高胆固醇血症病人 628 例的前瞻性随机双盲试验,证明加用依泽替米贝可使 LDL 水平再降 20%。

## 推荐阅读

Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: The road ahead. Cell, 2001, 104: 503 - 516.
有关动脉粥样硬化发生机制和治疗的展望。

Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature, 2002, 420: 868 - 874.
有关动脉粥样硬化作为炎症性病变当前认识的卓越评述。

Steinberg D. Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partner crime. Mat Med, 2002, 11: 1211 - 1217.
高胆固醇血症和炎症狼狈为奸,共同酿成动脉粥样硬化,本文阐明二者相互作用的机制,从而为动脉硬化的治疗提出了合理途径。

Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: Does it hold for humans? Trends Cardiovasc Med, 2001, 11: 93 - 102.
本文指出氧化修饰在人类动脉粥样硬化发生机制上的重要性,仍待澄清。

(王贤才,郭景甫 译;曾汉英,胡镇球,黄丽丽 校)

# 第212章

# 半乳糖血症

Louis J. Elsas Ⅱ

## 定义

典型半乳糖血症(galactosemia)是常染色体隐性性状,特征是新生儿黄疸,出血素质,进食性耐受不良,嗜睡,大肠杆菌性脓毒症,低血压等,如不治疗可致夭亡。发生这种临床综合征,是由于缺乏半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶(GALT)(E. C. 2.7.7.12)功能,因此继续摄入乳糖(lactose),血中将有半乳糖和半乳糖-1-磷酸堆积,尿中排出大量半乳糖和半乳糖醇(galactitol)(图212-1)。在这条进化保留的半乳糖代谢途径中,还有两种酶障碍也能使血中半乳糖水平增高,但程度较低。尿苷二磷酸(UDP)-半乳糖-4-表异构酶(GALE)缺乏,在GALT功能正常的情况下,可使红细胞半乳糖-1-磷酸和半乳糖增多。良性和"广泛性"神经功能失常将在"GALE缺乏"中讨论。半乳糖激酶(GALK)缺乏时发生半乳糖血症,尿中半乳糖醇大量排出。GALK缺乏病人如半乳糖-1-磷酸聚集,将发生新生儿和儿童时期白内障,而无肝细胞功能失常。所有这些酶缺失性遗传性

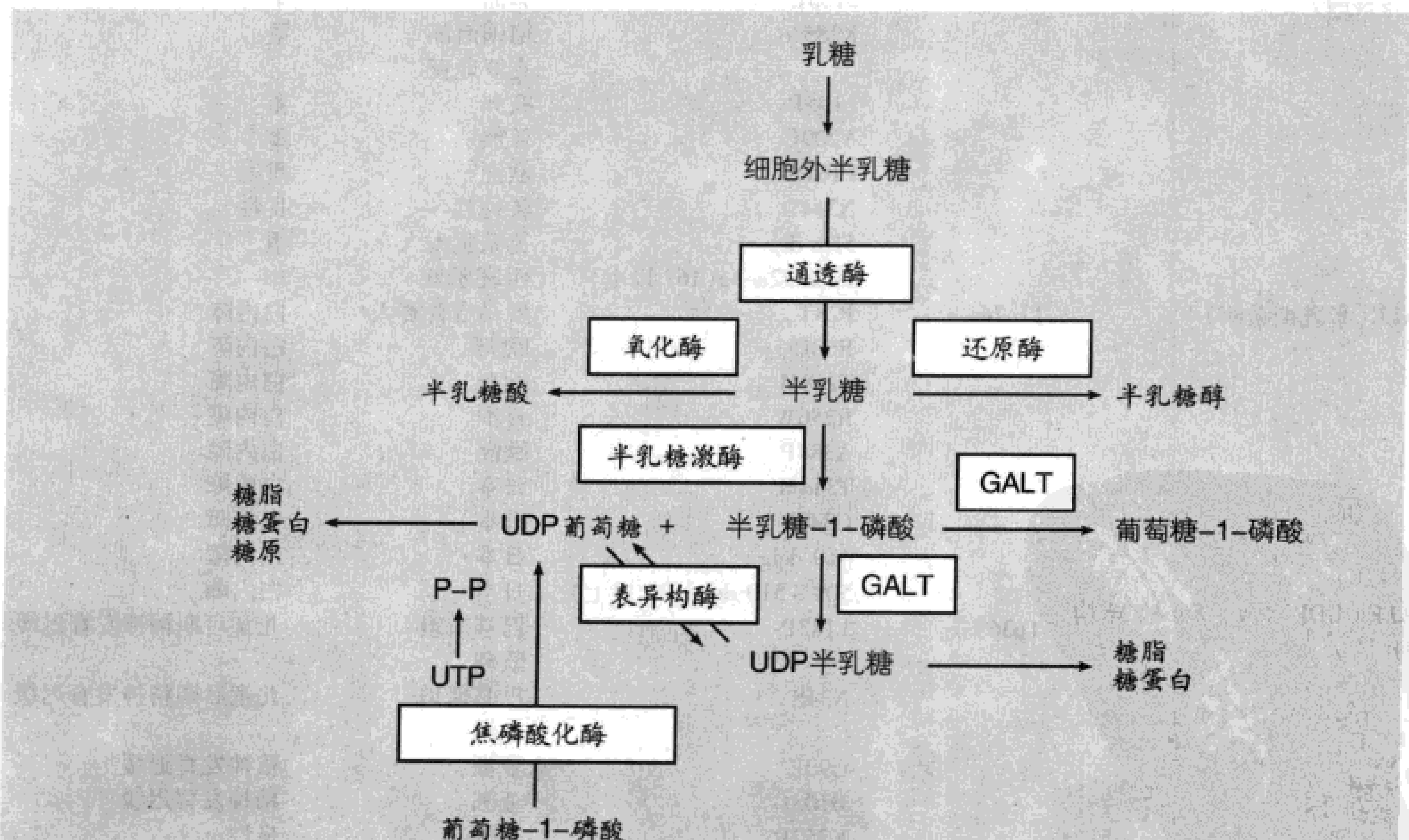



**图212-1** 半乳糖转化为葡萄糖-1-磷酸、UDP葡萄糖和UDP半乳糖的代谢途径。黑框内是酶的通俗名称,酶基质和半乳糖代谢产物以黑体表示。缺失时可使人类发生半乳糖血症的3种酶是:GALT(半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶),GALE(UDP-半乳糖-4-表异构酶),GALK(半乳糖激酶)。正常情况下半乳糖代谢终产物包括由葡萄糖-1-磷酸产生的$CO_2$和糖原、糖脂及糖蛋白等的合成。半乳糖聚集时的另途代谢亦有表示,即半乳糖醇和半乳糖酸生成增多。半乳糖酸由己糖通路代谢,而半乳糖醇则作为终产物在细胞内聚集。UDP=二磷酸尿苷;UTP=三磷酸尿苷。

代谢病，生后应及早采用限制乳糖（半乳糖）膳食。

确切统计现仍未详。

## 发生率和患病率

GALT 缺乏发生率，是从很多新生儿群体性筛查中获悉的。无论纯合子还是复合杂合子基因型中，严重突变发生率都是每 35 000 名新生儿中约有 1 例。但是可使红细胞 GALT 活力减至正常 15% 以下，红细胞半乳糖-1-磷酸增加程度较轻的突变发生率则是每 8000 名新生儿中约有 1 例。GALK 在一般人口中的发生率仍未详，也许 100 000 人中不到 1 例。但在近交的隔离种群如罗马吉普赛人中，此症每 1600 人中即有 1 例，携带率高达 5%。GALE 缺乏的患病率，日本估计每 23 000 人中约有 1 例，欧洲和美国较少，

## 病理生理和临床表现

图 212-1 中所载半乳糖代谢途径是进化保守性的。大肠杆菌（*Escherichia coli*）和酿酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）控制这些酶的基因是由操纵子（operons）和调节子（regulons）调节的。人类蛋白结构虽仍保持同源性，但基因则在不同染色体上（表 212-1）。该途径的产物由葡萄糖-1-磷酸产生能量和 $CO_2$，保持 UDP 葡萄糖和 UDP 半乳糖储池，这是糖原合成、糖蛋白翻译后生成和糖脂形成等必需的底物，简言之，这条通路是细胞生长和分化所必需的。由图 212-1 可以看到，即使在 GALT 障碍的情况下，也还有

**表 212-1**

**半乳糖代谢病及其相关突变**

| 酶缺乏 | 染色体部位 | 某些常见突变 | 源出种群或地区 | 临床症状*（未治时） |
|---|---|---|---|---|
| GALT（半乳糖-1-磷酸-尿苷酰转移酶） | 9p13 | Q188R | 北欧 | 重 |
| | | S135L | 非洲 | 中 |
| | | K285N | 德国南部<br>克罗地亚 | 重 |
| | | L195P | 欧洲 | 重 |
| | | Y209C | 亚洲 | 重 |
| | | F161S | 欧洲 | 重 |
| | | N314D | 各种族 | 良性 |
| | | 5Kb del | 德系犹太人 | 重 |
| | | IVS2nt2a→g（167 以上） | 西班牙裔 | 中 |
| GALK（半乳糖激酶） | 17q24 | P28T | 罗马吉普赛人 | 白内障 |
| | | R68C | 欧洲 | 白内障 |
| | | T288M | 欧洲 | 白内障 |
| | | R256W | 日本 | 白内障 |
| | | A384P | 欧洲 | 白内障 |
| | | T344M | 日本 | 白内障 |
| | | G349S | 日本 | 白内障 |
| | | 410 delg | 日本 | 白内障 |
| | | 509～510 delgt（12 以上） | 日本 | 白内障 |
| GALE（UDP 半乳糖-4-表异构酶） | 1p36 | L183P | 巴基斯坦<br>欧洲 | 儿童后期精神发育迟缓 |
| | | N34S | 巴基斯坦<br>欧洲 | 儿童后期精神发育迟缓 |
| | | G90E | 亚洲 | 精神发育迟缓 |
| | | D103G | 亚洲 | 精神发育迟缓 |
| | | K257R | 非洲 | 良性 |
| | | V94M | 英国 | 综合性精神发育迟缓<br>肝肿大 |
| | | L313M | 亚洲 | 良性 |
| | | D103G | 英国 | 良性 |

* 详见正文。
del = 缺失；UDP = 尿苷二磷酸。

几条通路来保持体内 UDP 葡萄糖和 UDP 半乳糖浓度的稳定性。近来以 GALT 缺乏酵母及其回复合物(revertants)所作表达微列实验(expression microarray experiments)证明半乳糖-1-磷酸聚积到毫摩浓度时即有毒性效应发生。半乳糖-1-磷酸抑制葡萄糖-1-磷酸焦磷酸化酶,从而使 UDP 葡萄糖进而使 UDP 半乳糖量减少,它们在新生儿期负有重要生理功能,如胆红素的结合,脑内髓磷脂生成,很多分泌蛋白如卵泡刺激素(FSH)和膜受体的译后加工等。GALT 缺乏时,细胞内半乳糖-1-磷酸聚集的多效性影响较重,GALE 缺乏时较轻。在新生儿期,这种病理作用就表现为直接胆红素的增高和核黄疸(kernicterus)、肝细胞衰竭、生长停滞等,如未治疗,终至发生严重神经缺失征如精神发育迟缓(mental retardation)、震颤、痉挛状态、癫痫发作等。GALT 缺乏新生儿,约 10% 因大肠杆菌脓毒症而夭折。新生儿公卫筛查已使这种情况减少,但尚未消灭。致死性脓毒症可能由于细胞壁对肠道细菌糖蛋白屏障削弱,以及表面蛋白上半乳糖基和神经氨酸残基的减少。

如在患儿生后数日内发现 GALT 缺乏,及时剔除膳食中半乳糖,则肝细胞损害可以迅速恢复,患儿亦可恢复健康。但在较后期,还会发生一系列慢性问题,如语言障碍(56%)、智商减低(46%)、白内障(10%)、女子卵巢功能衰竭(可达 85%)、共济失调和震颤(18%)、生长迟缓(青春期前)等。发生这些情况的病理生物学原因现仍未详。有些可能是胚胎时期酿成的,即与半乳糖-1-磷酸聚集对迅速分裂中胚胎细胞中糖蛋白的“毒性”作用有关。细胞内半乳糖醇聚集,则已知可因其对晶体上皮和神经元的渗透效应而分别引起白内障和癫痫发作。

GALK 缺乏时,可有白内障而无肝、卵巢及中枢神经系统病变。与 GALT 缺乏时不同,GALK 缺乏时是通过醛糖还原酶(aldose reductase)的另途造成半乳糖醇而非半乳糖-1-磷酸的聚集(图 212-1)。晶体纤维中半乳糖醇聚集造成的渗透梯度,可使细胞肿胀,通透性(permeability)丧失,细胞死亡,瘢痕形成。此过程在 GALT 缺乏时也会发生,如继续摄入半乳糖,病变将进行性加重。

对 GALE 的临床转归,认识上有一误区,因为报道的家族大多是以综合性精神发育迟缓(pervasive mental delays)而被鉴定的。有些突变已在分子层面上作过检查,如 V94M,已在不止一个家族中发现,估计能对人类致病。对 GALK、GALT 和 GALE 杂合子突变的进一步分子研究,可能发现成人较常见病变如卵巢功能衰竭、早老性痴呆(presenile dementia)、肝衰竭和早期白内障等的“敏感”基因。GALT 和 GALE 有些突变对正常等位基因有“显性负面”效应,多种杂合性对这条重要糖生物通路的损害有累加作用,能造成脏器病变。

## 诊断

由于 GALT 缺乏虽有致死性,但却可从新生儿期实施预防,因此已对新生儿进行普遍筛查,以对患儿紧急施治。以酶联荧光法在滤纸上干血测定红细胞 GALT 酶。典型半乳糖血症时无 GALT 活力,但其变种仍能测得约 5% ~25% 酶活力。由于突变型 GALT 二聚体蛋白的不稳定性,因此潮湿炎热季节这些变种检出更多。在州立实验室中,还把半乳糖和半乳糖-1-磷酸聚集列为筛查内容。

筛查试验阳性新生儿,应立即登记,喂养时剔除乳糖,并以等电聚焦法对 GALT 活力及其亚型(isoforms)进行定量测定。进一步检测项目如红细胞半乳糖-1-磷酸定量,尿半乳糖醇,GALT 分子基因型测定等。所有以上各项检测,紧急情况时都能由商业实验室取得服务。还有一项“呼吸试验”,是定量测定婴儿全身由 $^{13}C$-半乳糖氧化为 $^{13}CO_2$ 而呼出的量。GALT 酶活力在对照 5% 以下,红细胞半乳糖-1-磷酸 > 1.5 mg/dL,尿半乳糖醇 > 78 mmol/M 肌酐,呼出 $^{13}CO_2$ 在给予量 5% 以下,都是有临床意义的 GALT 障碍。建议以全套诊断试验落实诊断,并为预后提供评估依据。如美国黑人 GALT 缺乏性半乳糖血症时常见的 S135L 突变,红细胞无 GALT 活力,但全身 $^{13}C$-半乳糖氧化为 $^{13}CO_2$ 仍正常,如在新生儿期间即检出此症并予治疗,预后甚好。反之,北欧后裔中常见的 Q188R 突变时,红细胞无 GALT 活力,但呼吸试验时 $^{13}CO_2$ 测得的 $^{13}C$-半乳糖 < 5%。Q188R 无论是纯合子还是伴有表 212-1 中所列另一“重型”等位基因突变,发生语言障碍和卵巢衰竭的概率将增加 10 倍。

由于普遍性新生儿筛查未必都能及时做到,因此

任何婴儿如有黄疸,进行性肝细胞功能障碍,白内障,或大肠杆菌性脓毒症,都应想到本病可能。有关红细胞半乳糖-1-磷酸,尿半乳糖醇,红细胞GALT酶活力,GALT分子基因型,半乳糖氧化试验等测试资料,都能从网上查得。① 鉴别诊断包括其他病因性肝细胞功能障碍,如肝炎、胆道梗阻,其他罕见先天性代谢缺陷如Niemann-Pick病、遗传性果糖耐受不良、1型酪氨酸血症等。

如新生儿筛查发现红细胞半乳糖-1-磷酸和半乳糖增高,而红细胞GALT活力正常,即应想到GALT缺乏。多数新生儿皆无症状,但以后会发生白内障或精神发育迟缓(智力低下)。如由红细胞、培养的成纤维细胞或转化成淋巴细胞测得GALT活力减低,诊断即可成立。GALT基因的分子测试还是科研性项目。

GALK缺乏是大多数公卫性新生儿筛查都**不能检出**的,任何先天性和早发性白内障病人都要想到此症。如发现尿中半乳糖醇增高,即当疑及,如末梢红细胞GALK(半乳糖激酶)减低,即可确诊。GALK基因的分子测试尚为科研项目。迟发性白内障和家族史阳性病人如考虑GALK杂合子,则GALK分子测试即甚重要。单做GALK酶分析,**未必能鉴别**杂合子和纯合子正常人,应做进一步分子测试。

## 预防和治疗

治疗半乳糖血症,须将膳食中乳糖剔除,故牛乳及乳制品皆在禁忌之列。所有乳制品都应以豆制品代替,这应成为患婴的膳食主体。由于体内还会继续产生半乳糖,因此新生儿除须回避乳糖本身外,还须严格禁用一切由酪蛋白(casein)衍生的蛋白。有些水果和蔬菜如西瓜和西红柿,因含可被生物利用的半乳糖苷(galactosides),亦须回避。要让父母和较大儿童了解含半乳糖的食品。食品中半乳糖含量已有表可查,应用方便。患儿须补钙,每日应开予离子化钙500~1000 mg。不能以乳糖为赋形剂,处方药中也不能有乳糖成分。如肝病时用于血氨增高的乳果糖(lactulose),因含以克计的游离乳糖,不可用于因GALT缺乏所致肝病的新生儿。2~3岁时须进行语言功能检查,因为及早给予语言治疗,可以防止以后的学习障碍。女子如有卵巢衰竭,可能须用雌激素乳膏和替代疗法。眼科检查白内障亦须定时进行。

监测膳食调整是否切实执行,可作红细胞半乳糖-1-磷酸含量和尿半乳糖醇测定。红细胞半乳糖-1-磷酸应保持在3.5 mg/dL(140 mmol/L)以下。超逾此限,发生语言障碍和卵巢衰竭的相对风险(odda ratio)就会增加。

半乳糖血症的一级预防涉及杂合子检出和涉危家族成员及半乳糖血症患儿父母的产前咨询。现在可以在妊娠中早期通过培养的羊水细胞或绒膜绒毛细胞的联合GALT酶分析,进行产前监护。利用这些细胞进行的DNA突变分析,是最敏感、特异性最高的产前诊断法。但要做突变分析,必须了解先证者(proband)的基因型(genotype)。妊娠末3月可作羊水半乳糖醇测定。受累胎儿羊水经气相色谱(gas chromatography)/质谱法(mass spectroscopy)或高压液相色谱法(high-pressure liquid chromatography)测得的半乳糖醇为5.9~10.6 μM(正常范围为0.23~1.6 μM)。没有证据表明限制母亲乳糖摄入,对受累胎儿细胞内半乳糖-1-磷酸及半乳糖醇生成过多有何影响。

## 预后

如在生后7日即厉行半乳糖限制膳食,并持续终生,则肝中毒症状将迅速消失,预后甚佳。如GALT缺乏性半乳糖血症未在生后数日内诊断,患婴只以抗生素静注和乳糖摄入部分受限的方法治疗,则将因内环境稳定性的改变而屡发黄疸和出血。治疗迟延,就可能发生身心发育迟缓等并发症。较大儿童和成人的"重型"半乳糖血症,虽经早期适当治疗,长期转归仍将包括语言缺陷,躯体和智力发育不良,神经缺失征(以锥体外系改变和共济失调突出),卵巢功能衰竭等。根据GALT活力,GALT基因型,获得有效治疗时的年龄,对半乳糖限制膳食的厉行程度等,可以预测转归(结局)和病情轻重。对已治婴儿的最准确预后测试是半乳糖氧化呼吸试验。如2小时全身$^{13}$C-D-半乳糖氧化为$^{13}CO_2$量>5%,即提示预后甚佳。

---

①基因试验/基因诊所 http://www.genetests.org 已于2003年5月8日开通。可做诊断检验和半乳糖血症临床文献检索。

## 推荐阅读

Elsas LJ. Prenatal diagnosis of galactose-1-phosphate uridyltransferase(GALT)-deficient galactosemia. Prenat Diagn,2001,21:302 – 303.
有关 GALT 缺乏产前诊断的种族学、方法学和转归的综述。
Mutation database(突变数据库):http://www.emory.edu/PEDIATRICS/medgen/research/db.html
2001 年 11 月 1 日开通。有关 hGALT 基因的所有突变最新资料皆可由此检索。
OMIM(在线人类孟德尔遗传):http://www.3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/
2003 年 5 月 8 日开通。检索常染色体隐性半乳糖代谢病历史以及分子和临床表现的最新资料。

(**王贤才** 译;郑伯承,黄丽丽 校)

# 第 213 章

# 糖原贮积病

Harry L. Greene

糖原是葡萄糖的贮存形式，几乎所有细胞中都有不同数量的糖原存在，而以肝为贮存和释放葡萄糖进入循环的主要脏器。糖原由葡萄糖合成，葡萄糖水解即由糖原释出，空腹时正是通过这个精密调控过程，协助保持血中葡萄糖的正常水平。糖原合成和水解为葡萄糖，至少有 8 种酶参与调控。

糖原贮积病（糖原病）（glycogen storage disease）的特征是组织中糖原含量失常（肝 >70 mg/g 或肌肉 >15 mg/g），糖原分子结构可能亦有改变。近 40 年来，糖原正常合成或降解的几乎所有重要酶的活力缺乏，皆已发现。近来对遗传突变的鉴定，已能作出针对性更强的治疗和特异性更高的分子分类。各型糖原病的临床表达，一般都能追索到肝或肌肉的特异性酶缺陷。

## 肝型糖原病

各种肝酶缺乏主要都以低血糖和肝肿大为表现，结构异常的糖原贮积，是由 3 种酶缺陷引起的（支链酶〈branching enzyme〉、糖原合成酶〈glycogen synthetase〉和脱支酶〈debranching enzyme〉），并可引起进行性肝硬化及伴随的脾大。反之，磷酸化酶、磷酸化酶激酶 b、酸性 α-葡萄糖苷酶及葡萄糖-6-磷酸酶缺乏时结构正常的糖原积存，一般皆无肝纤维化和脾大。引起肝型糖原病的酶缺陷一般部位见图 213-1。除溶酶体葡萄糖苷酶缺乏外，皆以低血糖为共同表现。各型糖原病的临床和生化表现，归纳如表 213-1，以下对其较常见类型作一概述。虽然对多数病例来说，以保持血中葡萄糖水平正常为目标的内科治疗都很成功，肝移植对某些病例的疗效亦已证实。

### 葡萄糖-6-磷酸酶缺乏

（Ⅰ型糖原病，GSD-1）

Ⅰ型糖原病（GSD-1）的发生率为每 10 万 ~ 130 万名出生活婴中约有 1 例，又可分为 a、b、c 3 亚型，以 a 型最为常见，各亚型临床表现相似。正如图 213-1 所示，所有酶缺陷都直接影响到糖原的形成或降解，只有葡萄糖-6-磷酸酶除外。临床表现亦与其他型糖原病不同。如禁食诱导的低血糖即可极低，并有乳酸中毒、血脂增高和高尿酸血症。脂类和嘌呤代谢明显失常的原因主要是由于血糖下降致使底物生成过多（图 213-1）。通过治疗使血糖保持在 80 ~ 90 mg/dL 水平，可使以上改变恢复，也是对这种设想的支持。因此治疗目的就是使血糖保持在以上生理范围内，此举已使很多病人发育良好，所生子女亦未受累。

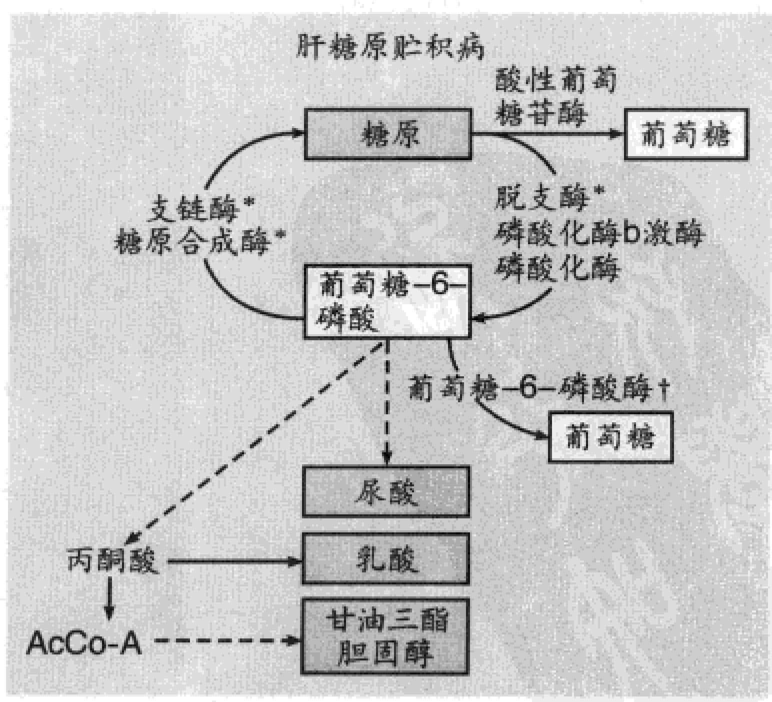



**图 213-1** Ⅰ型（葡萄糖-6-磷酸酶缺乏）糖原贮积病时的脂类、嘌呤和糖类代谢失常机制。* 伴有肝硬化；† 伴有血清尿酸、乳酸和脂类增高及肝腺瘤。AcCo-A = 乙酰辅酶 A。

**表 213-1**

**糖原贮积病的分类**

| 类型 | 受累酶 | 主要受累脏器 | 表现 |
|---|---|---|---|
| 0 | 糖原合成酶 | 肝 | 低血糖,高酮,FFT,早年夭亡 |
| Ⅰa | 葡萄糖-6-磷酸酶 | 肝 | 肝肿大,肾衰竭,空腹低血糖,酸中毒,血小板功能失常 |
| Ⅰb | 微粒体膜葡萄糖-6-磷酸移位酶 | 肝 | 同Ⅰa,尚有复发性中性粒细胞减少和细菌感染 |
| Ⅰc | 微粒体膜转运蛋白P | 肝 | 同Ⅰa |
| Ⅱ | 溶酶体酸性葡萄糖苷酶 | 横纹肌和心肌 | 婴儿型:早发,进行性肌张力减低,心衰,2岁前夭亡<br>幼年型:迟发性肌病和心脏不同程度受累<br>成人型:肢带肌营养不良样特征 |
| Ⅲ | 淀粉-1,6-葡萄糖苷酶(脱支酶) | 肝,横纹肌,心脏 | 空腹低血糖,婴儿期肝肿大;有些有肌病征,偶见临床心脏症候 |
| Ⅳ | 淀粉-1,4-1,6-转葡萄糖苷酶(分支酶) | 肝,肌肉 | 肝脾大,肝硬化;可有迟发性肌病 |
| Ⅴ | 肌磷酸化酶 | 横纹肌 | 运动诱导肌痛,进行性软弱,有时肌红蛋白尿;一般在青春期或成年早期出现症状 |
| Ⅵ | 肝磷酸化酶 | 肝 | 肝肿大,轻度低血糖,预后佳 |
| Ⅶ | 磷酸果糖激酶 | 肌肉,红细胞 | 同Ⅴ;另可有轻度溶血性贫血 |
| 原Ⅵb,Ⅷ或Ⅸ | 磷酸化酶激酶b | 肝,白细胞,肌肉(?) | 同Ⅵ,X连锁遗传 |
| Ⅹ | cAMP依赖性激酶 | 肝,肌肉 | 肝肿大,轻度低血糖 |

晚期并发症

由于越来越多的病人得以生存并成长为生活活跃的成人,两种未想到的并发症也开始显现出来:(1)16~22岁间发生的单个或多发性肝腺瘤(hepatic adenoma);(2)进行性肾小球硬化(progressive glomerulosclerosis)和肾衰竭。由于腺瘤可能恶变,故应建议每年超声监护。任何迅速扩大的损害,皆应考虑恶性的可能,并做手术活检,因为血清甲胎蛋白(α-fetoprotein)测定作为恶变标志物是不可靠的。有迹象提示如对幼儿实施更严格的饮食控制,可以预防或减少腺瘤的发生,但此说尚未在年龄较大患者中证实。

进行性肾小球硬化、蛋白尿、高血压和肾衰竭是近来观察到的情况,一般发生在岁数较大(>18岁)、处理未善而屡有低血糖性发作、慢性高甘油三酯血症(chronic hypertriglyceridemia)和乳酸中毒(lactic acidosis)等出现的病人。肾损害发生机制尚未明了,但把血糖调节到正常范围可使肾受累风险减低,蛋白尿亦有改善。

### 脱支酶缺陷
(Ⅲ型糖原病;GSD-Ⅲ)

Ⅲ型糖原病(GSD-Ⅲ)的发生率为每10万名出生活婴中约见1例。以肝脏受累最为常见,但肌肉亦可受累,北非犹太人中有一变型,肝和肌肉皆受累,每5400人中约有1例。血清肌酸激酶(creatine kinase)浓度增高,说明肌肉受累,但它可能要到儿童后期或青春期才会增高。空腹低血糖不像GSD-Ⅰ型时重(一般40~50 mg/dL),但肝肿大则可更为突出。血清天冬氨酸转氨酶和谷丙转氨酶水平常在500 U/mL以上。与此相应,不同程度肝纤维化亦常见于儿童时期,并可为进行性。成年病例则可以"隐原性肝硬化"(cryptogenic cirrhosis)出现。

对GSD-Ⅲ病人尚不主张治疗,因为此型病变的自然病程据信是良性的。但因可能发生生长迟缓和肝硬化等严重并发症,已有数例以多次进食和粗玉米粉治疗,使血糖保持在75~100 mg/dL。经此治疗后,患者血清转氨酶水平常明显下降,肌力亦有改善,但血清肌酸激酶水平则仍增高如故。特异性基因突变的鉴定,应能使预后更为改善。

其他较少见类型的肝糖原病临床及实验室检查特征,均见表213-1。

## 肌型糖原病

### 酸性α-葡萄糖苷酶缺乏
(Pompe病;Ⅱ型糖原病)

此型糖原病时,几乎所有组织中糖原含量皆增高,临床则以心脏扩大、心力衰竭、广泛性肌张力减低(但无肌肉消瘦)等征出现。经典型婴儿病生后1月

即可出现,少数婴儿幸能活过1岁。婴儿后期和儿童早年发生的幼年型病变,进展较慢,可于20~30岁时死亡。成年型表现为发生缓渐的肌病,始发于成年期,诊断须由肌肉取样或成纤维细胞培养,发现酸性α-1,4-葡萄糖苷酶活力缺乏。近来则可由遗传突变的鉴定而诊断。本病尚无切实有效的公认疗法。但近来报道3例静脉输注重组α-葡萄糖苷酶,2周1次,数月后,获得明显改善。[1] 2例GSD-Ⅳ病例肝移植后其他组织出现嵌合化(chimerization),也使今后GSD-Ⅱ的治疗受到鼓舞。

## 肌磷酸化酶缺乏

(Ⅴ型糖原病;McArdle病)

这些病人儿童早年多无症状,未能发现,须至20~30岁时,始被诊断。运动后肌痛和肌痉挛、肌红蛋白尿(myoglobinuria)以及缺血性运动试验时的痛性痉挛,皆为典型表现。血清肌酸激酶肌肉同工酶活力增高和运动后血清乳酸水平不见增长,皆可提示诊断。确诊须凭肌膜区肌糖原增高和肌肉磷酸化酶活力减低。运动前服用葡萄糖或果糖,据说可使症状减轻。

## 肌肉磷酸果糖激酶缺乏

(肌肉磷酸甘油酸变位酶缺乏,乳酸脱氢酶〈LDH-M〉亚单位缺乏,Ⅶ型糖原病)

这些肌糖原病皆属罕见,临床表现则与肌磷酸化酶缺乏相似。磷酸果糖激酶缺乏(phosphofructokinase deficiency)病人可能有轻度溶血性贫血。诊断须凭肌酶分析或遗传突变的鉴定。治疗为避免剧烈运动。

# 糖原病的诊断和出生前诊断

在美国,大多数类型糖原病的成纤维细胞和肝或肌组织诊断性酶与基因分析,一般都可由杜克医疗中心遗传部(Duke medical Center, Division of Genetics)Y. T. Chen博士完成。

## A级论证文献

[1] Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, et al. Recombinant human acid α-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type Ⅱ: Results of a phase Ⅰ/Ⅱ clinical trial. Genet Med, 2001, 3: 132-138.
重组人α-葡萄糖苷酶治疗婴儿Ⅱ型糖尿病的Ⅰ/Ⅱ期临床试验。

## 推荐阅读

Kannourakis G. Glycogen storage disease. Semin Hematol, 2002, 39: 103-106.
有关糖原病的综述,本文着重讨论本病的中性粒细胞缺乏和中性粒细胞功能失常问题。

Smit GPA, Fernandes J, Labrun P, et al. Glycogen storage disease tyge 1 and 2: Recent developments, management and outcome. Proceedings of an international symposium. Fulda, Germany, November 2000, Eur J Pediatr, 2002, 161 Suppl 1: S1-S123.
《欧洲儿科杂志》为在德国富尔达举行的一次国际会议出版的专刊,收入会议有关1、2型糖原病的最新发展、处理和转归的讨论记录。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,谭赞铎,黄丽丽 校)

# 第214章

# 果糖耐受不良

Harry L. Greene

果糖(fructose)是水果、蔬菜、蜂蜜和双糖(蔗糖)的正常组分,在西方一般膳食中约为50~100 g/d。这样水平的摄入,很快即通过己糖便捷转运蛋白(facilitative hexose transporter)(即GLUT5)在小肠近端吸收。日常膳食中的果糖,在十二指肠和空肠吸收,并在首次通过门静脉时即被提取。正常儿童对膳食中果糖的相对耐受性,是由对31名儿童按每kg体重2g量给予果糖后评估的。结果发现4名儿童发生胃肠症状,71%发生氢呼吸排出失常,提示膳食中果糖明显增高,可使一些人发生吸收不良。

果糖初步代谢涉及3种酶:果糖激酶(fructokinase)、醛缩酶B(aldolase B)和丙糖激酶(triokinase)(图214-1);但也有些果糖是由已糖激酶磷酸化的。在果糖代谢上,已发现5种酶缺陷:(1)果糖激酶缺乏;(2)醛缩酶A缺乏;(3)醛缩酶B缺乏;(4)1,6-二磷酸果糖酶缺乏;(5)D-甘油酸激酶缺乏。有关果糖代谢酶缺陷情况见图214-1,并作如下讨论。

## 果糖激酶缺乏

果糖激酶缺乏(fructokinase deficiency)为一罕见(每130 000名出生活婴中约有1例)的无症状常染色体隐性遗传病,原因为果糖利用中第1种酶(果糖激酶)缺乏。由于此缺陷并不造成病理改变,主要问题是由于果糖为一还原糖,故以尿糖测试片("Clinitest")检测尿糖时可能误作糖尿病,须由葡萄糖氧化酶确定真相。

## 醛缩酶缺乏

1,6-二磷酸果糖转化为甘油醛-3-磷酸和磷酸二羟丙酮,涉及3种醛缩酶(A,B,C)。胚胎组织产生醛缩酶A;成人肝、肾、肠表达醛缩酶B;神经组织表达醛缩酶C。3种醛缩酶虽都是由同一40 kD亚单位构成的四聚体,但却是由不同染色体上的不同基因编码的:醛缩酶A在16号染色体(16q22-q24),醛缩酶B在9号染色体(9q13-q32),醛缩酶C在17号染色体(17cen-q21)。

### 醛缩酶A缺乏

醛缩酶A由于在糖酵解中的关键作用,故缺乏时可致损害。胚胎发育时影响尤为明显,因胚胎只表达醛缩酶A。迄今此酶缺乏还只数例报道,所有症状也不是都为同一程度。可能发生的症状如智力发育迟缓,身材矮小,溶血性贫血,面部表情失常等。由于出生时随着醛缩酶A的下降,醛缩酶B已正常,故遗传性果糖耐受不良(hereditary fructose intolerance;HFI)的新生儿并无果糖尿,这也可以解释何以HFI新生儿在子宫内未受累及。

### 醛缩酶B缺乏

(遗传性果糖耐受不良)

醛缩酶B缺乏(每23 000名出生活婴中约有1例)为一可能危及生命的常染色体隐性遗传病,剔除膳食中果糖,即能有效矫治。此病系果糖-1-磷酸醛缩酶(醛缩酶B)缺乏所致。正常肝、肠和肾上腺皮质中皆有大量醛缩酶B,故HFI病人摄入果糖过多时,会对以上脏器造成有害影响。新近表达的C134R突变,有此酶部分活力,HFI病人尚能保持葡萄糖异生或糖酵解,即缘于此。

只有在病人吃进果糖或含山梨糖醇的食品时才会

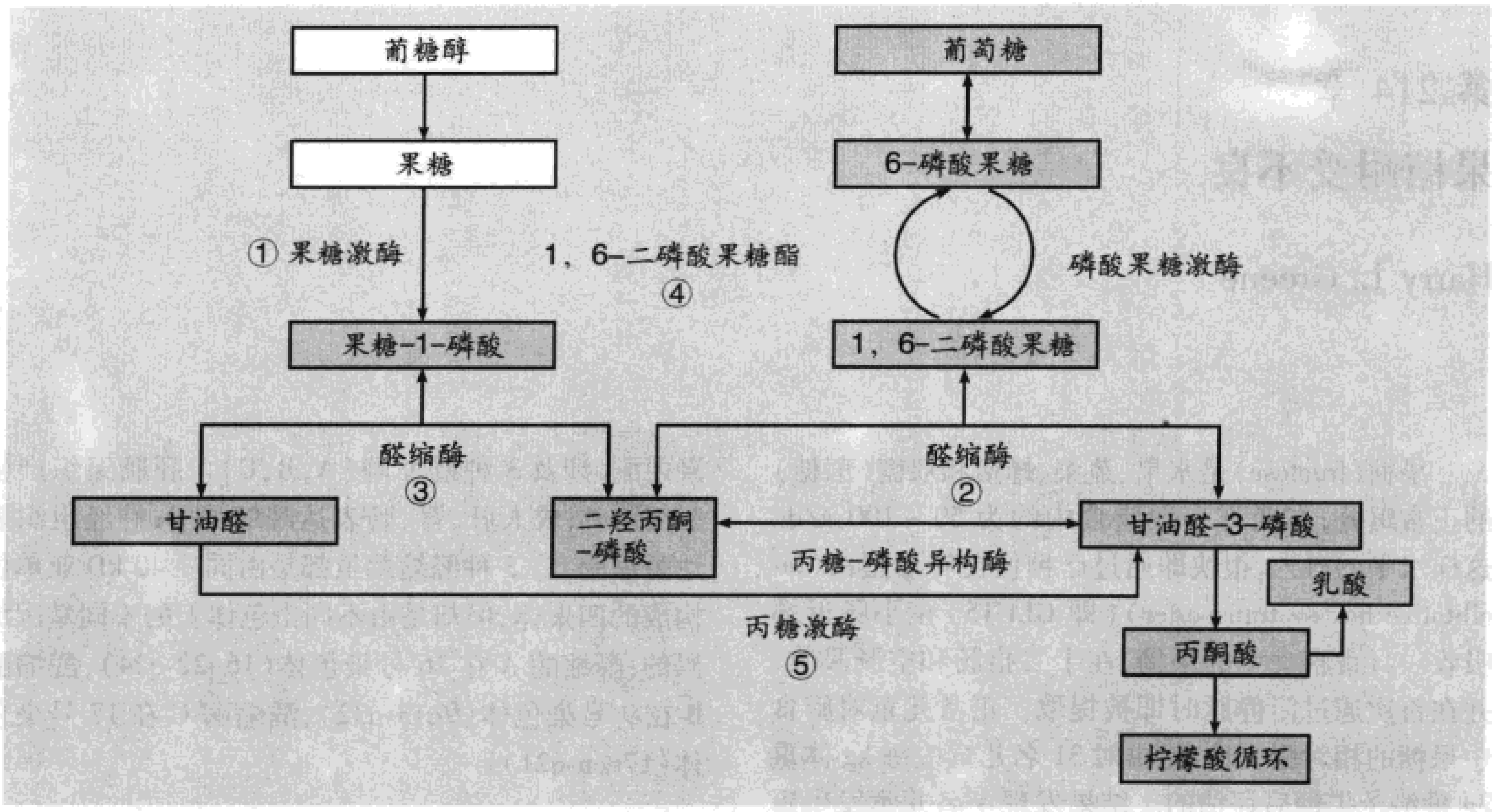



图 214-1 肝内果糖代谢的主要途径，显示正文中所述 5 种缺陷。醛缩酶缺乏主要为醛缩酶 B 缺陷(3)；醛缩酶 A 缺乏(2)极为罕见，主要在胚胎发生时显示。

发生症状。由于哺乳类动物乳中糖类是乳糖，因此患婴在膳食中引入水果或其他含果糖食品及药物（如果汁、药用糖浆、含蔗糖婴儿食谱、山梨糖醇甜味剂）前，不致发生症状。吃进果糖 20 ~ 30 分钟后出现症状，主要为呕吐及其他低血糖症候。但长期小量摄入，如含果糖的婴儿食谱或含山梨糖醇软糖，以上急性症状未必出现。患儿主要表现为增长不良、肝大和肝硬化，同时出现的实验室检查改变为血清葡萄糖和磷酸盐浓度急性下降和尿酸浓度增高。继续接触果糖，将发生高胆红素血症、乳糖中毒、肝脾大和肝衰竭，同时伴有肾小管功能失常（碳酸氢盐尿、氨基酸尿和磷酸盐尿）。此期肝内脂肪浸润，细胞坏死，胆管轻度增生和纤维化。如仍接触果糖，将因进行性纤维化、肝硬化而死于肝衰竭。脑亦可出现神经元减少。

如尿糖试片（“Clinitest”）提示尿中有还原性糖类，而葡萄糖氧化酶测试阴性，即提示诊断。由于半乳糖血症及酪氨酸血症亦可有类似特征，故应由遗传筛检证实，即限制膳食果糖数周后，静注果糖 0.2 ~ 0.3 g/kg（成人）或 3 g/m$^2$（儿童），但试验可能引起低血糖，故已不提倡。

已有很多突变作过充分报道，包括醛缩酶单个碱基取代，无义密码子，剪接缺陷，缺失，碱基插入等。反复发现突变的酶区是由外显子 5 和 9 编码的。3 种最常见的突变都在这些外显子，这使筛检更易进行。近来发现羧基末端（C-末端）与酶四聚体保持整体稳定性有关。

虽然屡有低血糖发作，并有明显肝病，但限制饮食中果糖，3 ~ 5 周后，儿能完全恢复，成人患者智能仍然正常。较大儿童和成人可因厌弃甜食而不致再从饮食中大量摄入果糖，但长期小量摄入，仍可能引起孤立性（常为可逆性）躯体增长迟缓。

## 1,6-二磷酸果糖酶缺乏

此症罕见，1970 年初见报道。患者常于 6 岁前因空腹诱导乳酸中毒、低血糖和肝肿大而来就医。对甘油的反应与摄入果糖相似，但不像先天性果糖耐受不良者那样严重。此病是由于肝的一种葡萄糖异生酶：1，6-二磷酸果糖酶缺陷所致（图 214-1）。故肝糖

原匮乏时,即可发生空腹低血糖。空腹时尿中有机酸与I型酪氨酸血症时相似,但无琥珀酰乙酸。此外,饥饿时甘油排出亦增多。

此酶是由同一36 kD亚单位组成的四聚体。如停食12~16小时后,血糖浓度下降,应用升血糖素亦不恢复,并有(乳酸性)酸中毒存在,即当想到此症。果糖或甘油负荷试验可能发生危险,因可致低血糖和乳酸中毒。肝活检取样测定此酶活力,即可确诊。治疗为避免空腹,限制饮食中果糖和甘油。

## D-甘油酸激酶缺乏

(D-甘油酸尿症)

此症(D-glyeerate kinase deficiency)罕见,临床表现不一,可无症状,或有代谢性酸中毒和生长状况不良,亦可发生严重精神运动性发育迟缓和惊厥发作。表型不同,虽还不能完全以酶缺陷来解释,但只要是果糖摄入后D-甘油酸排出大为增多的病人,饮食就应回避果糖。

### 推荐阅读


Cox TM. Iatrogenic deaths in hereditary fructose intolerance. Arch Dis Child, 1993, 69: 413-415.
讨论遗传性果糖耐受不良的医源性死亡问题,本文强调对遗传性果糖耐受不良病人,静脉注射山梨糖醇也要像果糖一样加以限制。

Esposito G, Vitagliano L, Santamaria R, et al. Structural and functional analysis of aldolase B mutants related to hereditary fructose intolerance. FEBS Lett, 2002, 531: 152-156.
与遗传性果糖耐受不良有关的醛缩酶B突变体的结构和功能分析。


(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,郑观良,黄丽丽 校)

# 第 215 章
# 原发性高草酸尿症

Richard E. Hillman

原发性高草酸尿症(primary hyperoxaluria)是两种不同的过氧化物酶(peroxisomal enzyme)缺乏所致病变,特征为大量合成草酸和由尿排出。直到不久以前,高草酸尿还被认为是一种极端罕见的病变。但是这几年来由于草酸测试及时可做,已有一种较轻型病例发现(以2型居多),患者或无症状,或仅以水分缺失出现。草酸盐还在心、眼、皮肤和其他脏器中沉积,引起各种临床征象。特别引人瞩目的是,草酸盐能引起心脏传导系统阻滞。1型病变临床症候从儿童早期即可出现,可因肾结石或肾钙质沉着(nephrocalcinosis)而于生后10年内陷于肾衰竭。两型皆为常染色体隐性性状,须与肠道草酸过多所致继发性高草酸尿症鉴别。这些继发病因包括炎症性肠病和脂肪吸收不良,由于钙被包裹而使难溶性草酸钙转变为较易吸收的盐类。虽然草酸钙肾结石的成年病例,尿中草酸盐排出仍正常,但现已确知鉴别诊断中必须考虑高草酸尿症,

1型原发性高草酸尿症(羟基乙酸尿症,glycolic aciduria)是过氧化物酶即丙氨酸乙醛酸转氨酶(alanine glyoxylate amino transferase)缺陷所致。正常情况下,此酶使羟基乙酸转化为甘氨酸;此酶缺失时,羟基乙酸离开过氧化物酶体,而由乳酸脱氢酶转变为草酸。羟基乙酸和草酸皆大量由尿排出,一般在60 mg/(1.73 $m^2$·24 h)以上。这样的浓度对多数病例来说都已超逾草酸的溶解度。此酶已克隆到,并已发现多种缺陷。

2型原发性高草酸尿症(甘油酸尿症)是甘油酸脱氢酶(glycerate dehydrogenase)/乙醛酸还原酶(glyoxylate reductase)缺乏所致,此酶具有双重功能,缺失时可使羟丙酮酸(hydroxypyruvate)和乙醛酸聚集。羟丙酮酸在胞质中还原为L-甘油酸,乙醛酸则与1型病变时一样,由乳酸脱氢酶转化为草酸。2型病例大多比1型轻得多,可能只在脱水后才有症状发生。复习此症24例,发现临床表现不一,任何有尿路结石及肾钙质沉着的病人,都应想到此症。像1型病变一样,2型也以常染色体隐性性状遗传。

有些1型病人大剂量吡哆醇(pyridoxine)(50～200 mg/d)治疗有效,因为它是酶的辅因子。但其作用似在稳定残留的酶活力,因此只对尚有一些酶活力的病例有效,一般都是病情较轻的患者。劝告患者大量饮水,保持尿液稀释,有些报告认为利尿剂可能有助。力求形成更易溶的草酸盐类,特别是正磷酸和柠檬酸镁,也已取得一些效验。但“根治”之道只有肾、肝联合移植。单独肾移植则已失败,因为肝内还会有草酸聚积。2型病例治疗结果不一。吡哆醇无效。但较轻病例保持尿液稀释似即足用。

## 推荐阅读

Kenper MJ, Conrad S, Muller-Wiefel DE. Primary hyperoxaluria type 2. Eur J Pediatr, 1997, 156:509 – 512.
有关原发性2型高草酸尿症的综述,此症临床表现不一,对2型高草酸尿症的治疗途径亦有评述。

Pirulli D, Marangella M, Amoroso A. Primary hyperoxaluria: Genotype-phenotype correlation. J Nephorol, 2003, 16:297 – 309.
原发性高草酸尿症基因型与表型的关系。纯合子基因型比预期要多,而病情常比复合性杂合子轻。

Santana A, Salido E, Torres A, et al. Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: A conformational disease due to I244T matation in the P11L-containing alanine glyoxylate aminotransferase. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 7277 – 7282.
加那利群岛(西班牙)所见1型原发性高草酸尿症,这是含P11L丙氨酸乙醛酸转氨酶的I244T突变引起的构象病,也是次常见突变,以减少蛋白聚集的方法治疗,可能收效。

(**王贤才,郭景甫** 译;曾汉英,章高慧,黄丽丽 校)

# 第216章

# 嘌呤和嘧啶代谢紊乱

Michael S. Hershfield
Beverly S. Mitchell

## 嘌呤酶缺乏和免疫功能紊乱

### 腺苷脱氨酶缺乏

一般早发型腺苷脱氨酶(adenosine deaminase; ADA)缺乏表现为重型联合免疫缺陷综合征(SCID)。患者的T、B淋巴细胞和自然杀伤(NK)细胞高度匮乏,细胞免疫及体液免疫功能俱缺。在所有SCID病例中约15%是ADA缺乏所致,而在常染色体隐性遗传病患者中,约1/3系此酶缺乏所致。ADA未完全缺乏时,T细胞功能失常,B细胞功能丧失程度不一,在青春期或成年期引起进行性免疫功能失常。有一种所谓ADA部分缺乏,患者可无临床症候,是通过红细胞ADA活力筛查,从群体和免疫缺陷病人的家族中发现的。估计每20万~100万名出生婴儿中,约有1例ADA缺乏。

#### 病因和发病机制

已从染色体20q上12-外显子*ADA*基因鉴定到引起ADA酶活力丧失的70种以上突变,其中2/3是编码区的单个碱基改变,其余是缺失和剪接突变(splicing mutation)。多数病例都有两个不同的突变型等位基因。从大肠杆菌克隆到的突变型等位基因ADA催化活力,与临床病情轻重和患者红细胞中特异性代谢失常水平是很平行的。有些轻度受累病例,淋巴细胞中突变型等位基因的回复(reversion)是嵌合性的。

ADA促使腺苷不可逆性脱氨为肌苷,还使2′-脱氧腺苷转变为2′-脱氧肌苷(图216-1)。在ADA活力缺失的情况下,ADA两种底物的血浆水平皆增高,可达0.5~10 μmol/L,尿中排出2′-脱氧腺苷亦多(腺苷则否)。有免疫缺陷的ADA缺乏病人,红细胞中有两项特征性代谢改变(健康者的"部分缺乏"则否):(1)2′-脱氧腺苷衍生的2′-脱氧三磷酸腺苷(dATP)水平明显增高(50~1000倍以上);(2)S-腺苷同型半胱氨酸水解酶(S-adenosylhomocysteine hydrolase)活力则因2′-脱氧腺苷的灭活而减低。

淋巴细胞匮乏和免疫缺陷,主要似由2′-脱氧腺苷的优先磷酸化继以dATP在未成熟胸腺细胞中聚集所致。dATP潴留能产生几种胞毒作用:(1)抑制核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase),从而阻断DNA复制;(2)dATP与线粒体释出的细胞色素C和凋亡激活因子1(Apoptosis Activating Factor 1)共同组成的胞质复合体,引起capase蛋白水解级联反应,导致细胞死亡;(3)dATP聚集诱导DNA单链断裂。除了以上这些影响外,还因2′-脱氧腺苷对S-腺苷同型半胱氨酸酶的灭活,致使S-腺苷同型半胱氨酸聚集,后者是S-腺苷甲硫氨酸依赖性转甲基反应的抑制物。还有人认为细胞外腺苷水平增高,通过胞膜腺苷受体作用,可能干扰淋巴细胞分化及功能。

#### 临床表现

ADA缺乏性SCID从婴儿时期即生长不良,反复发生普通病原体和机会性微生物感染,包括卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)和病毒性肺炎、持续腹泻以及皮肤和胃肠道念珠菌病等,像巨细胞病毒、水痘病毒、腺病毒等感染一样,都属常见。接种活疫苗可能致死,未经照射的血制品也可能引起致死性移植物抗宿主病(GVHD);B细胞性淋巴瘤发生增多亦有报道。有些病例的血清转氨酶增高和各种神经系统改变,可能是由于ADA缺乏的代谢影响和感染。淋巴结和扁桃体组织缺失,有些患婴肋骨软骨连接处突出。

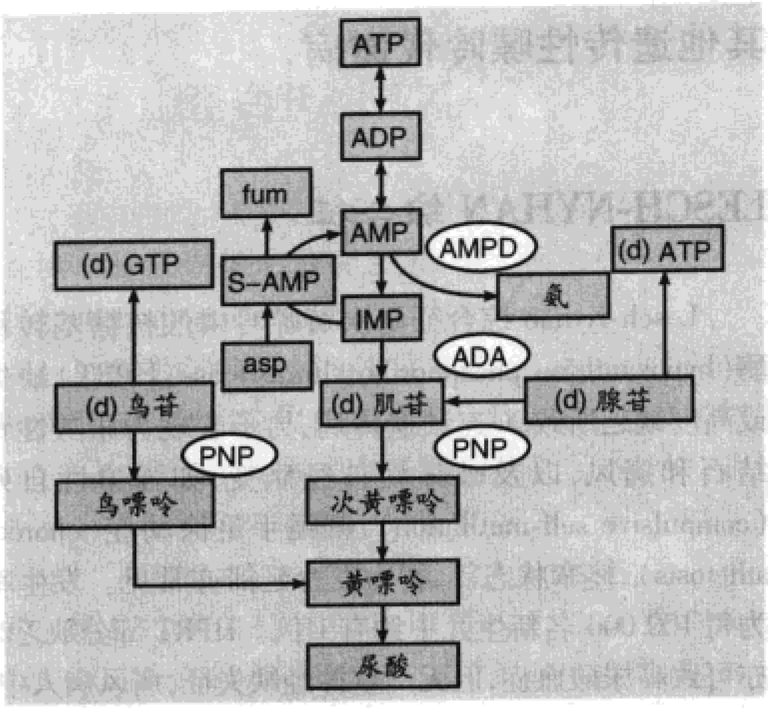



图 216-1 嘌呤代谢示意图。腺苷脱氨酶(ADA)、嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)和一磷酸腺苷(AMP)脱氨酶(AMPD)催化的代谢反应。ATP = 三磷酸腺苷;asp = 天冬氨酸;fum = 延胡索酸;IMP = 肌苷酸(次黄苷酸)。

胸片可见胸腺缺如,肋端杯状,外倾。末梢血淋巴细胞绝对数减少,常 <500/μL,T,B 及自然杀伤细胞均减少。还已发现低丙球血症(hypogammaglobulinemia),对免疫及感染不能产生特异性抗体反应。体外淋巴细胞功能试验,包括对丝裂原(mitogens)和抗原的增生反应都缺失或减弱。非完全性 ADA 缺乏的年龄较大病人,联合免疫缺乏的主要症候常为复发性呼吸道感染,诊断时常已有慢性肺功能障碍存在。由于免疫调节失常,还可有血清 IgE 增高,哮喘,自身免疫性细胞缺乏等改变。

诊断

反复感染并有原因不明性淋巴细胞减少者,应注意追索此症。未输血病人测定溶血产物的 ADA 活力,即可诊断。测定 dATP 增高和 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶活力减低即可证实,并有助于 ADA 缺乏程度的评估。过去已鉴定到 ADA 基因突变的宗族,可以作出分子水平的诊断,即以聚合酶链反应(PCR)对基因特定区域扩增,并作 DNA 测序或限制酶消化。但因遗传的差异性,对基因型尚未获悉的病例,突变分析就不是有效诊断方法。产前诊断可做羊膜或绒毛膜绒毛细胞培养,测定其 ANA 活力,已知突变者,可作 DNA 分析。

治疗

感染须予特异性抗生素治疗。此外,尚须接受卡氏肺囊虫和真菌感染的预防处理,但不可接受活病毒疫苗及未经辐射处理的血制品。多数病人尚须静脉注射丙种球蛋白。诊断一旦成立,应做骨髓移植,供体应为 HLA 或 HLA 单倍体同一性的个体,或以聚乙二醇(PEG)结合的牛 ADA 作酶补偿疗法。接受 HLA 同一性的同胞(诊断时病情较轻)移植,移植物生长良好的,长期存活率 >90%,故如有适合供体,骨髓移植仍为首选疗法。T 细胞缺失的单倍体同一性骨髓移植收效较差,长期存活率 28% ~67%。以 PEG 结合性 ADA(PEG-ADA,Adagen)做酶补偿疗法,基因疗法也在试验中。

SCID 病人以白细胞抗原(HLA)相同的同胞手足作过骨髓移植后,长期存活率是 70% ~90%,因此如有合适供体,仍为首选疗法。移植 HLA-单倍同一性(常为父或母)或适配非亲缘供体的 T 细胞匮乏骨髓,疗效稍低,在不同移植中心中,长期存活率自 28%至 67%不等(ADA 缺乏病人因尚有其他遗传缺陷,存活境况一般不如 SCID 病人)。PEG-ADA 肌肉注射每周 1 ~2 次的酶补偿疗法,可用于无 HLA 相同供体,难以实施移植的病人以及移植风险碍难接受的病人。PEG-ADA 使血浆保持 ADA 高活力,即可清除循环中 ADA 底物,而使细胞内毒性代谢物水平得以矫治。此后淋巴细胞计数和功能也会改善,一般是在治疗开始后数周至数月发生的。这样免疫功能虽只部分恢复,但大多数病人的临床情况都很好。病人对 PEG-ADA 的耐受情况亦佳,过去 15 年中以此治疗的 100 例以上患者,总存活率与报道的非 HLA 同一性移植的最佳结果不相上下。应用本品治疗的主要限制是可能发生针对 PEG-ADA 的中和抗体,约见于 10%病例。

有十余例在 PEG-ADA 治疗的同时,还做了实验性基因疗法。这些患者大多都以含 ADA cDNA 的反转录病毒载体转染的自体 T 细胞反复治疗,3 例产前诊断的新生儿是在生后接受转染 $CD34^+$ 脐带干细胞。有些病人循环中 T 淋巴细胞约 1% ~10% 发现

有载体存在,持续数年,这与淋巴细胞对 ADA 表达的选择是一致的。今后基因疗法的成功,将寄托在载体开发上,以提供转染效能更高的改良载体,还要证明不再同时应用 PEG-ADA 治疗是安全可行的。

### 嘌呤核苷磷酸化酶缺乏

嘌呤核苷磷酸化酶(purine nucleoside phosphorylase;PNP)是由染色体 14q 上一个含 6 个外显子的基因编码,作用为促使肌苷和 2′-脱氧腺苷(ADA 反应产物)以及鸟苷和 2′-脱氧鸟苷(2′-deoxtguanosine)不可逆性磷酸化为其相应嘌呤碱基(次黄嘌呤〈hypoxanthine〉或鸟嘌呤〈guanine〉)加核糖-或脱氧核糖-1-磷酸(图 216-1)。PNP 缺乏的诊断数,约为 ADA 缺乏的 1/10,但也能引起 T 细胞匮乏和细胞免疫功能失常。B 细胞功能可能正常,但更多是功能减低或亢进,约 1/3 病例发生明显自身免疫病,如溶血性贫血,血小板减少等。半数以上病例都有神经系统改变,如痉挛状态(spasticity),共济失调(ataxia),行为异常,肌张力过低或过高等,可能在免疫缺陷彰显前即已出现。受累最重的病例,婴儿期即有 SCID 样症候,病变可在生后 10 年内任何时候出现,常为播散性水痘(disseminated varicella),或为其他严重复发性病毒感染。T 细胞数及体外功能测试皆减低,胸片可见胸腺缺失。

红细胞或血中单核细胞 PNP 活力缺失或明显减低,有诊断意义。患者因无 PNP 不能产生次黄嘌呤和鸟嘌呤,从而不能形成尿酸。因此在某些情况下(感染,神经性异常改变,自身免疫,T 淋巴细胞缺乏等),血清尿酸水平 $<1$ mg/dL,应想到 PNP 缺乏的可能。血清和尿中所有 PNP 的 4 种核苷底物皆增高,红细胞中三磷酸鸟苷水平减低,而来自 2′-脱氧鸟苷的 2′-脱氧三磷酸鸟苷(dGTP)则增高(但在 ADA 缺乏时仍远逊于 dATP)。T 细胞前体中 dGTP 聚集,可能选择性发生在线粒体,因为它有脱氧鸟苷激酶存在,估计核苷酸还原酶和 DNA 复制可能以此受到抑制,致使 T 细胞死亡。治疗为输入红细胞或输注脱氧胞苷,意在恢复 DNA 复制,但未收到肯定疗效。骨髓移植虽能根治,但文献记载获此结局的病例,不过 10 例左右,可知失败率是很高的。PEG 结合性 PNP 和基因疗法仍待发展,只是受累人数很少,使临床研究甚为困难。

## 其他遗传性嘌呤代谢病

## LESCH-NYHAN 综合征

Lesch-Nyhan 综合征是次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶(hypoxanthine phosphoribosyltransferase;HPRT)缺失或高度缺乏所致 X 连锁遗传病,男子表现为尿酸性肾结石和痛风,以及破坏性神经病变,如强迫性自残(compulsive self-mutilation)、舞蹈手足徐动症(choreoathetosis)、痉挛状态等,智力发育延滞亦常见。发生率为每 100 000 名新生儿中约有 1 例。HPRT 部分缺乏时亦可致高尿酸血症,但无严重神经缺失征,痛风病人中,因 Lesch-Nyhan 综合征所致者不到 1%(第 299 章)。

### 病因和发病机制

HPRT 缺乏的病因已发现 200 种以上不同点突变、剪接缺陷和缺失。通过 HPRT 催化的反应,作为嘌呤碱基的次黄嘌呤和鸟嘌呤与来自磷酸核糖基焦磷酸的核糖-5-$PO_4$ 缩合为相应核苷酸:肌苷一磷酸(IMP)和鸟苷一磷酸,从而为核苷酸代谢争取到嘌呤碱基。如无这些“嘌呤救援”反应,次黄嘌呤和鸟嘌呤只能经黄嘌呤分解为尿酸,引起高尿酸血症,尿中尿酸排出亦大为增加。不仅如此,细胞内磷酸核糖基焦磷酸浓度增高和肌苷及鸟嘌呤一磷酸生成减少,可使嘌呤核苷酸新合成的总体速率大为增加,尿酸生成亦更为增多。高尿酸血症和尿酸排出增多的临床后果就是幼年性尿酸结石形成和痛风性关节炎。

神经缺陷的发生机制尚未尽悉,可能与神经元中鸟嘌呤补救不足,致使鸟嘌呤核苷酸缺乏有关,而鸟嘌呤补救是有赖于嘌呤核苷酸合成的补救通路。3 份尸检报告中,基底神经节多巴胺减少 60% ~90%。正电子发射层面摄影(positron emission tomography)显示尾状核和豆状核壳中,多巴胺运载蛋白选择性减少 50% ~70%。患者脑的解剖研究虽未发现任何结构性损害,但影像检查则已发现尾状核体积明显减低。

### 临床表现

Lesch-Nyhan 综合征的男性患者,生后第 1 年首先表现为运动发育的迟延,继以锥体外症候的舞蹈性

手足徐动,将近1岁时锥体束受累征出现,如反射亢进、阵挛和剪形腿等。儿童早期和青少年期间有时出现的强迫性自伤行为,是此症特有的行为改变。患者可能自咬其指、唇和口颊黏膜,对此必须加以限制,有些病例须将牙全拔除。反复试图自伤,如将肢体放在险处,自制头部外伤等,皆属常见。多数病例不能行走,并有身心发育滞缓。生后第1周,即可由尿布上的黄色结晶而发现尿中尿酸晶体,不加治疗,可能发生肾结石、尿路梗阻和氮质血症。血中尿酸水平增高,可达18 mg/dL。以后可能发生痛风,但一般不致在青春期前发生。患者一般于20~30岁时,死于感染和肾衰竭。

HPRT部分缺乏的患者,儿童时期尿中即有尿酸结晶排出,发生肾结石,20岁前常发生痛风性关节炎。神经症候包括智力发育迟延、四肢痉挛性轻瘫、构音障碍、小脑性共济失调和癫痫发作等,约见于20%病例,但无自残行为。HPRT部分缺乏病人,可能是因排出肾结石或有过一次痛风性关节炎发作而来就医的。患者预期寿命正常。

## 诊断

自残行为和典型舞蹈性手足徐动,即强烈提示Lesch-Nyhan综合征。其他病因性智力发育滞缓很少伴有自伤行为,特别是在感觉完好的情况下。如有高尿酸血症,亦可支持诊断。确诊须凭红细胞或其他组织中HPRT活力缺乏。很多病人的分子缺陷都已确定。女性携带者不能由末梢血细胞HPRT活力测定所明确,但如男性受累亲属的突变性质业已确定,则可由培育皮肤成纤维细胞或DNA分析检出。

HPRT部分缺乏男性表现为早发性痛风性关节炎,或以早发性尿酸结晶尿及肾结石出现。肾功能正常者,可发现尿酸排出增多。保留部分HPRT活力的病人,红细胞中酶活力一般为正常的0.2%~5%,偶亦可达30%~50%,而Lesch-Nyhan综合征病人酶活力则在对照值的0.01%以下。

## 治疗

Lesch-Nyhan综合征和HPRT部分缺乏者的尿酸结石、痛风石和痛风性关节炎,皆可以别嘌呤醇抑制黄嘌呤氧化酶而得以控制。此法治疗可能发生黄嘌呤肾结石。已发生的神经系统症候,尚无有效药物可用。无论骨髓移植还是红细胞输入,都不能使神经病变明显好转,可知酶补偿疗法及造血干细胞基因疗法也不会有任何治疗作用。现正积极开发对中枢神经系统直接输送HPRT cDNA的有效疗法。

# 肌腺苷酸脱氨酶缺乏和肌病

肌腺苷酸脱氨酶(myoadenylate deaminase)是腺苷酸脱氨酶(AMPD)的肌肉特异性同工酶,作用为促使腺苷酸脱氨为肌苷一磷酸,它是为AMPD同工酶编码的3个不同基因之一(*AMPD1*)的产物。此酶作用为促使腺苷一磷酸(AMP)脱氨为IMP及氨($NH_3$),这是嘌呤核苷酸循环的一环,似与横纹肌的能量产生有关(图216-1)。所有由肌肉活检进行组织学检查的病例中,2%被确定为AMPD1缺乏。遗传性肌苷酸脱氨酶缺乏与运动性肌痉挛和肌痛有关,但这些症状常很轻,表现不一。获得性AMPD1缺乏则与一些原发性肌病有关。

## 病因和发病机制

有16个外显子的*AMPD1*基因在染色体1p,主要在横纹肌表达,现知*AMPD1*蛋白是与肌球蛋白(myosin)的重链结合。*AMPD2*和*AMPD3*则在其他组织表达。正常AMPD1表达与该基因可变剪接的12碱基对第2外显子有关,因此人类横纹肌mRNA有0.6%~6%无第2外显子,编码的有催化活力的蛋白少4个氨基酸。该第2外显子内单个无义突变在群体中的频率已确定为0.13~0.19,纯合子型AMPD1蛋白明显减少。迄今尚未发现其他突变能造成这种酶缺乏状态。获得性(继发性)AMPD1缺乏时,*AMPD1* mRNA水平减低,见于多种肌病时,可能为多个肌基因表达的多效调节缺陷所致。

肌肉收缩时,AMPD1催化AMP产生的IMP和$NH_3$大为增加,运动后则是柠檬酸循环中间产物延胡索酸通过嘌呤核苷酸循环的下二酶步骤而使AMP得以再生的(图216-1)。这些反应可能促使三磷酸腺苷再生增多,已有几种设想提出。AMPD1功能完全缺乏的病人运动时横纹肌不产生肌苷一磷酸、$NH_3$及延胡索酸。对少数病例的研究已证明:他们要以正常更大的劳作,才能使肌肉中高能磷酸匮乏。

## 临床表现

遗传型AMPD缺乏者剧烈运动后可能发生疲

急、绞痛或肌痛，肌红蛋白尿（myoglobinuria）亦偶有报道。患者大多是在儿童和青少年期开始求医，现已确诊 200 例以上。考虑到群体中外显子 2 无义突变频率甚高，可知纯合子突变者当大有人在，但因无足够临床症候而未来就医。有人认为外显子 2 的正常可变剪接（alternative splicing）因能提供有足够催化活性的 AMPD1 蛋白，所以很多纯合子病人不致产生临床效应，或使其影响减轻。横纹肌中其他 AMPD 同工型之一表达水平低，也有同样作用。还有很多肌病包括神经病因性病变、各种肌病和胶原血管病时，也有继发性 AMPD1 缺乏。这些人的临床症候决定于原发肌病。由于 AMPD1 缺乏的临床表现不一，因此对任何一位特定病人来说，他的症状是否确由酶缺乏所致，可能很难肯定。

### 诊断

AMPD1 缺乏者前臂缺血性运动不能产生 $HN_3$，50% 病例肌酸磷酸激酶浓度可能增高。组织化学染色和酶活力测定证明肌活检组织中无 AMPD1 活力。遗传性改变可由基因组 DNA 的限制酶切消化位点（restriction enzyme digestion site）的变异而发现。

### 治疗

尚无高度有效疗法。口服核糖以增加嘌呤核苷酸合成，可使患者感到不同程度的改善。

## 2,8-二羟腺嘌呤肾结石

腺嘌呤磷酸核糖基转移酶（adenine phosphoribosyltransferase；APRT）缺乏时，酶底物腺嘌呤聚集，经黄嘌呤氧化酶氧化为 2,8-二羟腺嘌呤，因不能溶解，故这种常染色体隐性遗传病者易发由 2,8-二羟腺嘌呤构成的透射线肾结石。结石形成时间不一，可在生后 1 月内，亦可迟至年届五旬，但很多 APRT 缺乏者从未有过结石。结石成分可以紫外线、红外线、质谱仪或 X 线衍射晶体学等法测定。确诊须证明红细胞溶解物中无 APRT 活力。尚未在此酶缺乏的纯合子中，发现其他生化及临床改变。杂合子无临床改变。酶缺乏是染色体 16q 上 2.8 kb 位点为数较少的突变引起的。日裔人士中，APRT 基因座突变较为常见，研究此缺陷的分子基础时，发现 65% 缺陷等位基因的密码子 136 有单碱基突变，28% 为另二突变。非日籍人士的种系和体细胞突变分析，发现内含子 4 剪接供体位点和密码子 87 处突变。因此此病的分子基础似来自相对为少的突变。2,8-二羟腺嘌呤结石的治疗为限制膳食中嘌呤，增加液体摄入，并以别嘌醇防止黄嘌呤氧化酶对腺嘌呤的氧化。

## 黄嘌呤尿

经典型即 I 型黄嘌呤尿（xanthinuria）常为良性病变，系黄嘌呤氧化酶（xanthine oxidase，黄嘌呤脱氢酶）缺乏所致，此酶促使作为“羟基嘌呤”（氧嘌呤）（oxypurines）的黄嘌呤和次黄嘌呤（hypoxanthine）转化为尿酸，这是人类嘌呤分解的最后步骤。由此造成的临床后果，与黄嘌呤的难溶性有关，这是这些人排出的主要化合物（次黄嘌呤可以通过 HPRT 补救反应而被细胞有效再利用）。已鉴定到黄嘌呤尿的约 100 例患者中，约 1/3 是以黄嘌呤构成的肾结石出现的（纯黄嘌呤结石是透射线的，但还常含钙质）。少数黄嘌呤尿患者，肌肉中亦有黄嘌呤晶体沉积，运动后肌肉即有痉挛性疼痛。由肝或小肠黏膜取样活检直接测试，可以确诊黄嘌呤氧化酶缺乏，但如发现血清和尿中尿酸含量极低，同时血清和尿中羟基嘌呤水平增高，亦可提示诊断。治疗黄嘌呤结石主要是增加液体摄入。

黄嘌呤氧化酶缺乏，还可与另两种酶中的一种缺乏偕发，即醛氧化酶（aldehyde oxidase）和亚硫酸氧化酶（sulfite oxidase），它们的催化反应都需要一种含钼辅因子（molybdenum-containing cofactor）。黄嘌呤氧化酶和醛氧化酶在底物特异性上有重合处，二酶俱缺的病人，即所谓 II 型黄嘌呤尿，临床表现与经典黄嘌呤尿相似。I 型和 II 型黄嘌呤尿的区别在于它们在别嘌醇（allopurinol）代谢（I 型病人能把别嘌醇转变为氧嘌醇〈oxypurinol〉，而 II 型病人不能）及其他某些化合物的代谢上的不同。由于共同需要的含钼辅因子缺乏所致黄嘌呤氧化酶、醛氧化酶和亚硫酸氧化酶联合缺乏时，后果要严重得多。婴儿期即有严重神经症候，如癫痫发作，眼球震颤，眼球内陷（enophthalmos），晶状体脱位，Brushfield 斑①等。孤立性亚硫酸氧化酶缺乏而无黄嘌呤尿的病人，也有这些临床症候。

---

①为瞳孔边缘虹膜基质纤维的白色隆起性损害，但此征亦可见于 Down 综合征时。

——译者

## 腺苷酸基琥珀酸裂解酶缺乏

腺苷酸基琥珀酸裂解酶(adenylosuccinate lyase; ADSL)缺乏已报道40例以上,患者有不同程度精神运动发育迟缓,癫痫发作,自闭性(autistic)特征,有些病例生长迟缓,肌肉萎缩。此症由染色体22q上一个基因编码,新嘌呤生物合成途径的最后两步是此酶催化的。因天冬氨酸的加入而形成的核苷酸中间产物,裂解释出延胡索酸,并把一个氮转移给增长中的嘌呤环。患者脑脊液中脱磷酸化ADSL底物琥珀酸氨基咪唑羧酰胺(succinylamidoimidalecarboxamide; SAICA)核糖和琥珀酸腺苷(succinyladenosine; S-Ado)水平可达100~500 μM,比血浆高出20~100倍。SAICA核糖水平愈高,S-Ado/SAICA核糖之比愈低时,临床表型愈重。

## 嘧啶代谢紊乱

**遗传性乳清酸尿**(hereditary orotic aciduria)是一种罕见的嘧啶代谢病,特征为巨幼细胞性贫血(megaloblastic anemia)、白细胞减少、生长和发育滞后和尿中乳清酸排出增多,常伴有晶体或结石形成。此病为常染色体隐性遗传,系染色体3q上为双功能尿苷一磷酸合酶(uridine monophosphate synthase; UMP)编码的基因突变所致,此酶分两步使乳清酸转化为尿苷一磷酸(UMP),而此物匮乏,则可使DNA和RNA的合成能力都减低。核苷酸尿苷治疗有效(每日2~4 g),因为它能通过救援酶(尿苷激酶)直接转化为UMP。

**嘧啶5′-核苷酸酶缺乏**(pyrimidine 5′-nucleotidase deficiency)为常染色体隐性病变,可致遗传性溶血性贫血,红细胞碱性点彩突出。红细胞含有大量胞苷和尿苷一磷酸(皆为此酶底物)以及多种嘧啶结合物,如二磷酸胞苷-胆碱、二磷酸胞苷-乙醇胺和二磷酸尿苷-葡萄糖等。发生溶血据信部分是由于磷酸戊糖支路抑制,氧化应力增加所致。获得性嘧啶5′-核苷酸酶缺乏与铅中毒有关,亦能由未降解核糖体核蛋白诱导红细胞嗜碱性点彩。遗传性病变诊断,须测定红细胞嘧啶5′-核苷酸酶活力。红细胞溶血产物紫外线吸收谱与正常对照不同,是嘧啶核苷酸增高所致,已用于本病的筛查。

**二氢嘧啶脱氢酶缺乏**(dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency)为一罕见常染色体隐性病变,特征为使嘧啶碱基即尿嘧啶和胸腺嘧啶降解的酶活力缺乏,这些代谢物大量由尿排出,故可在有机酸尿筛查中发现。这种酶缺陷虽无固定临床症状,但缺乏此酶的癌症患者应用氟嘧啶类(5-氟尿嘧啶〈5-fluorouracil〉,5-氟脱氧尿苷〈5-fluorodeoxyuridine〉),可以发生与药物相关的严重而持续甚久的中毒。

## 推荐阅读


Brewerton LJ, Fung E, Snyder FF. Polyethylene glycol-conjugated adenosine phosphorylase development of alternative enzyme therapy for adenosine deaminase deficiency. Biochim Biophys Acta, 2003, 1637: 171-177.

聚乙烯二醇结合性腺苷磷酸化酶(PEG-AP)可能成为腺苷脱氢酶缺乏的另一备用疗法。

Hershfield MS, Mitchell BS. Immunodeficiency disease caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, pp 2588-2625.

名著《遗传病的代谢和分子基础》第8版中,有关腺苷脱氨酶缺乏和嘌呤核苷磷酸化酶缺乏的论述,对二者的临床、代谢和分子特征等皆有精彩评述。

Muul LM, Tuschong LM, Soenen SL. et al. Persistence and expression of the adenosine deaminase gene for 12 years and immune reaction to gene transfer components: long-term results of the first clinical gene therapy trial. Blood, 2003, 101: 2563-2569.

报道2例最先接受临床基因疗法的病例,其中1例腺苷脱氨酶基因表达持续时间较久。

Webster DR, Becroft DMO, van Gennip AH, et al. Hereditary orotic aciduria and other disorders of pyrimidine metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, pp 2663-2702.

名著《遗传病的代谢和分子基础》中,有关几种嘧啶代谢紊乱临床、生化和遗传特征的论述。


(王贤才 译;郑伯承,黄丽丽 校)

# 第217章
# 溶酶体贮积病

Margaret M. McGovern
Robert J. Desnick

溶酶体贮积病(lysosomal storage disease)是溶酶体不同功能缺陷所致40种以上病变。虽然大多数病变都是一种特异性水解酶引起的,有些则是受体失常或为重要辅因子及保护性蛋白缺乏所致。像Fabry病、Gaucher病、Niemann-Pick病等,都是为脂类降解酶编码的特定基因突变所致脂类贮积病。酶缺陷导致特定脂类及其代谢物在溶酶体中贮积。所有这3种病变都是迟发型,可于成年期起病。Gaucher病和Niemann-Pick病还有严重致死性婴儿型,本章亦有简短讨论。

## FABRY病

### 定义

Fabry病为X连锁隐性先天性糖鞘脂(glycosphingolipid)代谢紊乱,特征为血管角化瘤(毛细血管扩张性皮肤损害)、汗少、角膜和晶状体混浊、肢端感觉异常以及肾、心脏和脑血管病。此病发生率估计每40 000名男性中约有1例。尚有α-半乳糖苷酶A活力残留的非典型半合子男性,可能无症状,或发病迟而病情轻,主要限于心脏。杂合子女性无症状,或有轻微症候。

### 病理生物学

本病是溶酶体水解酶α-半乳糖苷酶A活力缺乏所致(表217-1)。B型及AB型受累男子病程较重,因为B型物质正常亦由α-半乳糖苷酶降解,此时亦将蓄积。Fabry病的分子基础已在很多病人中作过鉴定(表217-2),特征是神经酰胺三己糖苷(globotriaosylceramide)和相关糖鞘脂(glycosphingolipids)及终末α-半乳糖基部分的大量沉积,主要在血浆和血管内皮、周皮(perithelial)和平滑肌细胞。角膜上皮细胞、肾小球和肾小管、心肌纤维以及背根和自主神经系统神经节细胞等,糖鞘脂沉积亦甚显著。皮肤损害是毛细血管扩张。毛细血管、小静脉和小动脉皆有病理性脂类蓄积,紧靠表皮下和真皮乳头毛细血管明显扩张。较大损害一般在真皮上层,此处上皮隆起、扁平或肥大,并有角化病,故有“血管角化瘤”(angiokeratoma)的术语。电镜下溶酶体中糖鞘脂内涵体呈向心性分层排列,或为髓磷脂样结构。

### 临床表现

血管角化瘤(angiokeratomas)常于儿时出现,故可由此作出早期诊断。随着年龄的增长而增大、增多,从刚能看出到直径数毫米不等。损害为星点状,暗红至蓝黑色,平伏或稍隆起。压之其色不褪。较大损害可呈轻度角化。损害分布有一特征:脐至膝间即“浸浴区”最为密集,但任何部位皆可发生,包括口腔黏膜。髋、大腿、臀部、下腹、阴囊和龟头等处都是损害常见部位,两侧常为对称性。无皮肤损害的变异型亦有。出汗一般减少或无汗。受累男子和约70%~80%无症状杂合子角膜混浊,裂隙灯检查可见典型晶体损害。结膜和网膜血管常迂曲,为系统性血管受累所致。

疼痛是病人在儿童和青少年期最令人痛苦的症状。发生Fabry危象时,患者极为痛苦,手足和肢体近端烧灼样痛,持续数分钟至数日不等,一般皆与运动、疲惫或发热有关。到病人30~40岁时,这些肢端感觉异常(acroparesthesias)发生渐少,但也有人发生更频更重。腹部或胁腹疼痛发作,可能类似阑尾炎、

**表 217-1**

**溶酶体贮积病的生化和表型特征**

| 疾病 | 缺乏 | 贮积物 | 贮积部位 | 并发症 |
|---|---|---|---|---|
| **Fabry** | α-半乳糖苷酶 A | 主要为神经酰胺三己糖苷 | 多数细胞,特别是血管内皮和平滑肌细胞 | 缺血,梗死 |
| **Gaucher** | | | | |
| Ⅰ型 | 酸性 β-葡萄糖苷酶 | 主要为葡萄糖神经酰胺 | 巨噬-单核细胞系统 | 骨髓浸润,进行性肝脾大,骨并发症 |
| Ⅱ型 | 酸性 β-葡萄糖苷酶 | 主要为葡萄糖神经酰胺 | 巨噬-单核细胞系统,CNS | 骨髓浸润,进行性肝脾大,骨并发症,神经变性 |
| Ⅲ型 | 酸性 β-葡萄糖苷酶 | 主要为葡萄糖神经酰胺 | 巨噬-单核细胞系统,CNS | 进行性神经变性 |
| **Niemann-Pick** | | | | |
| A 型 | 酸性鞘磷脂酶 | 鞘磷脂 | 单核-巨噬细胞系统,CNS | 肝脾大,进行性神经变性 |
| B 型 | 酸性鞘磷脂酶 | 鞘磷脂 | 单核-巨噬细胞系统,CNS | 进行性脾大,浸润性肺病 |
| C 型 | 胆固醇转运失常 | 主要为胆固醇 | 多数细胞,特别是肝和 CNS | 肝脾大,进行性神经变性 |

CNS = 中枢神经系统。

肾绞痛。

随着年龄的增长,主要症状来自血管系统的进行性受累。本病早期尿沉渣可见管型、红细胞和有典型双折光"马耳他十字"(Maltese crosses)的脂类内涵体。20~40 岁时,出现蛋白尿、等渗尿(isosthenuria),肾功能逐渐破坏,以致发生氮质血症。心血管方面可有高血压、左室肥大、心绞痛、心肌缺血或梗死以及充血性心力衰竭等。二尖瓣关闭不全是最常见的瓣膜损害。心电图和超声心动图改变亦常见。脑血管症候主要由于多灶性小血管受累。其他症候如随着年龄增长而可能发生的阻塞性气道病、下肢淋巴水肿(但无低蛋白血症)、发作性腹泻、骨质疏松、生长迟缓、青春期迟延等。最常见死亡原因是尿毒症和心脑血管病。血透析和肾移植应用前,受累男子的平均年龄是 41 岁。尚有 α-半乳糖苷酶活力残留而无症状或有轻度症状的非典型男性变异型,亦有报道,近来还有数例迟发性孤立性心或心肺病变的报道。这些病人都没有早期典型症候。"心脏变异型"患者心脏扩大,常累及左室壁和室间壁,心电图所见符合心肌病。有些为肥大型心肌病和心肌梗死。

## 诊断

男子典型患者,根据疼痛性肢端感觉异常史以及汗少、典型皮肤损害、角膜混浊和晶状体损害等,诊断最为简捷。最常误诊为风湿热、红斑性肢痛症和神经质。皮肤损害须与阴囊良性血管角化瘤(Fordyce 病)和局限性血管角化瘤鉴别。另如岩藻糖苷病(fucosidosis)、天冬酰氨基糖尿症(aspartylglycosaminuria)、迟发型 $GM_1$ 神经节苷脂沉积病(late-onset $GM_1$ gangliosidosis)、半乳糖涎酸沉积病(galactosialidosis)、α-*N*-乙酰氨基半乳糖苷酶缺乏(α-*N*-acetylgalactosaminidase deficiency)和涎酸沉积症(sialidosis)时,也有与 Fabry 病同样的血管角化瘤报道。左室肥大及心肌病者,应考虑轻度心脏变异型的诊断。典型和变异型诊断,皆须由血浆、离体白细胞或培育的成纤维细胞或成淋巴细胞中半乳糖苷酶 A 活力显著减低的生化试验所证实。

杂合子女性可有角膜混浊和孤立性皮肤损害,血浆及细胞中 α-半乳糖苷酶活力低或正常。少数女性杂合子症候,可能像男性患者一样严重。但对 Fabry 病家族中无症状涉危女性,最好是由直接分析家族特异性突变求得诊断。受累男性的出生前诊断,可根据 α-半乳糖苷酶活力缺乏,或由妊娠初 3 个月取得的绒膜绒毛或妊娠中 3 月通过羊膜穿刺取得并培育的羊水细胞,检查该家族特定基因突变。

## 治疗

直到不久以前,Fabry 病的治疗仍非特异性,而只限于支持疗法,包括苯妥英和卡马西平(carbamazepine)能使慢性肢端感觉异常和周期性剧痛发作减轻,次数减少。肾移植和长期血液透析也已成为有肾衰竭病人挽救生命的治疗措施。近来以重组 α-半乳糖苷酶(商名"Fabrazyme",Genzyme 公司;"Replagal",TKT 公司)对 Fabry 病所做酶补偿疗法的临床试验,发现安全有效。Ⅰ和Ⅱ期剂量渐增试验显示病人对此酶耐受良好,组织学、生化和超微检查都可证明

组织中聚积的神经酰胺三己糖苷水平减低。近来对58例Fabry病患者所作Ⅲ期多中心双盲随机安慰剂对照试验（半数病人接受α-半乳糖苷酶，另一半为安慰剂），证明治疗组肾、心和皮肤血管内皮细胞中神经酰胺三己糖苷的清除皆极明显。20周后，安慰剂组也都改用α-半乳糖苷酶，这些组织中的血管内皮神经酰胺三己糖苷减少也已接近参照范围。这些研究证明酶补偿疗法对本病治疗是完全有效的。欧洲已有此酶供应，近来美国食品药品管理局（FDA）亦已批准本品的应用。

## GAUCHER 病

### 定义

Gaucher病为一脂类贮积病，特征为巨噬-单核细胞系统中有葡萄糖脑苷脂（glucocerebroside）沉积。根据神经受累之有无和进展，临床可分为3个亚型：1型即成人非神经元病型；2型即婴儿或急性神经元病型；3型即幼年或亚急性神经元病型。所有3个亚型都以常染色体隐性方式遗传。1型是最常见的溶酶体贮积病，也是德系犹太人（Ashkenazi Jewish）中流行最多的遗传病，每1000人中约有1例；携带者频率约16～18:1。

### 病理生物学

Gaucher病所有3个亚型都是一种溶酶体水解酶即酸性β-葡萄糖苷酶活力缺乏引起的（表217-1）。95%以上德系犹太人的Gaucher病分子基础皆已确定（表217-2）。不同亚型的基因型/表型关系亦已阐明，特别是1型Gaucher病。疾病亚型和病情轻重，也许是残余酶活力多少决定的。如较轻*N370S*突变的1型纯合子，常比有一个*N370S*等位基因而另一为突变体等位基因的病人，起病迟而病程较轻。但Gaucher病人中临床表现的广泛差异，尚非内在酸性β-葡萄糖苷酶突变所能完全解释的。引起严重2型（婴儿型）病变的损害，体外试验几无酶活力表达。

本病的病理标志是巨噬－单核细胞系统特别是骨髓中有Gaucher细胞存在。这些细胞直径20～100 μm，由于胞质内底物沉积而呈典型皱纸样，过碘酸-Schiff（PAS）染色为强阳性，骨髓或其他组织中有此细胞，即可提示诊断（图217-1）。聚集的糖脂即葡萄糖脑苷脂（glucosylceramide），主要来自衰老白细胞的吞噬和降解，其次是红细胞膜。糖脂贮积造成脏器肿大和肺浸润。2型和3型病例神经元丧失，可能由于酸性β-葡萄糖苷酶高度缺乏，脑中胞毒性糖脂葡萄糖鞘氨醇蓄积所致。骨髓、肝、脾、肺、肾等处葡萄糖脑苷脂蓄积，引起全血细胞减少、肝脾极度肿大、弥漫性浸润性肺病以及肾病或肾小球肾炎等。骨髓中Gaucher细胞进行性浸润，可使骨皮质变薄，引起病理骨折、骨痛、骨梗死和骨质稀少。中枢神经系统受累则只见于2、3型病例。

### 临床表现

1型病人临床表现差异甚大，部分亦由于突变体等位基因的不同组合和尚未鉴定到的基因饰变。起病从儿童早年至成人后期不等，而以青少年阶段最常见。检查时可能发现患者皮肤易致青肿（由于血小板

**表 217-2**

**FABRY、GAUCHER 和 NIEMANN-PICK 病的分子遗传学**

| 疾病 | 染色体定位 | 分子特征 | 说明 |
|---|---|---|---|
| Fabry | Xq22 | cDNA，全基因组顺序，已知突变体等位基因 >200 | 从单个和少数家族中检出的私有突变已达200种以上 |
| Gaucher | 1q21 | cDNA，功能性和假基因组顺序，已知突变体等位基因 >200 | 德系犹太人病例中，90%～95%以上突变体等位基因是*N370S*、*L444P*、84*insG*、*IVS*2$^{2+}$等4种突变 |
| Niemann-Pick | | | |
| A型和B型 | 11p15.1～p15.4 | cDNA，全基因组顺序，已知突变体等位基因 >30 | 德系犹太人中A型病例90%以上是4种突变引起的 |
| C型 | 18q11～q24区 | cDNA，全基因组顺序，已知突变体等位基因 >100 | NPC1基因突变 >100 |

cDNA＝互补DNA；mRNA＝信使RNA。

减少)、贫血所致慢性疲惫、肝肿大(有时伴有肝功能试验异常)、脾大以及骨痛或病理性骨折等。个别病人肺亦受累。生后5年内诊断此病,常非犹太人,病程经过亦常更恶性。较轻型病例出现较迟,可因检查血液或骨病而发现。或于常规检查时发现脾大。显症性病人脾大为进行性,可增长至极大。20%以上病例有明显骨受累的临床征象,表现如骨痛和病理性骨折。多数病例皆有骨受累的放射线征,如股骨远端的Erlenmeyer烧瓶(锥形瓶)样畸形,为早期骨改变。显症性骨病患者,长骨、肋骨和骨盆可出现溶骨性损害,骨硬化早年亦可出现。还可能发生严重骨痛和肿胀的骨危象。由于血小板减少所致出血,可能表现为鼻出血和皮肤淤血,但在其他症状出现前,每被忽视。脾极度肿大的儿童身材矮小,因为脏器肿大亦须消耗能量。

2型病变罕见,但却见于所有种族,以进展迅速的神经变性过程(neurodegenerative course)为特征,脏器广泛受累,不出2岁即夭亡。婴儿期发病,伴有

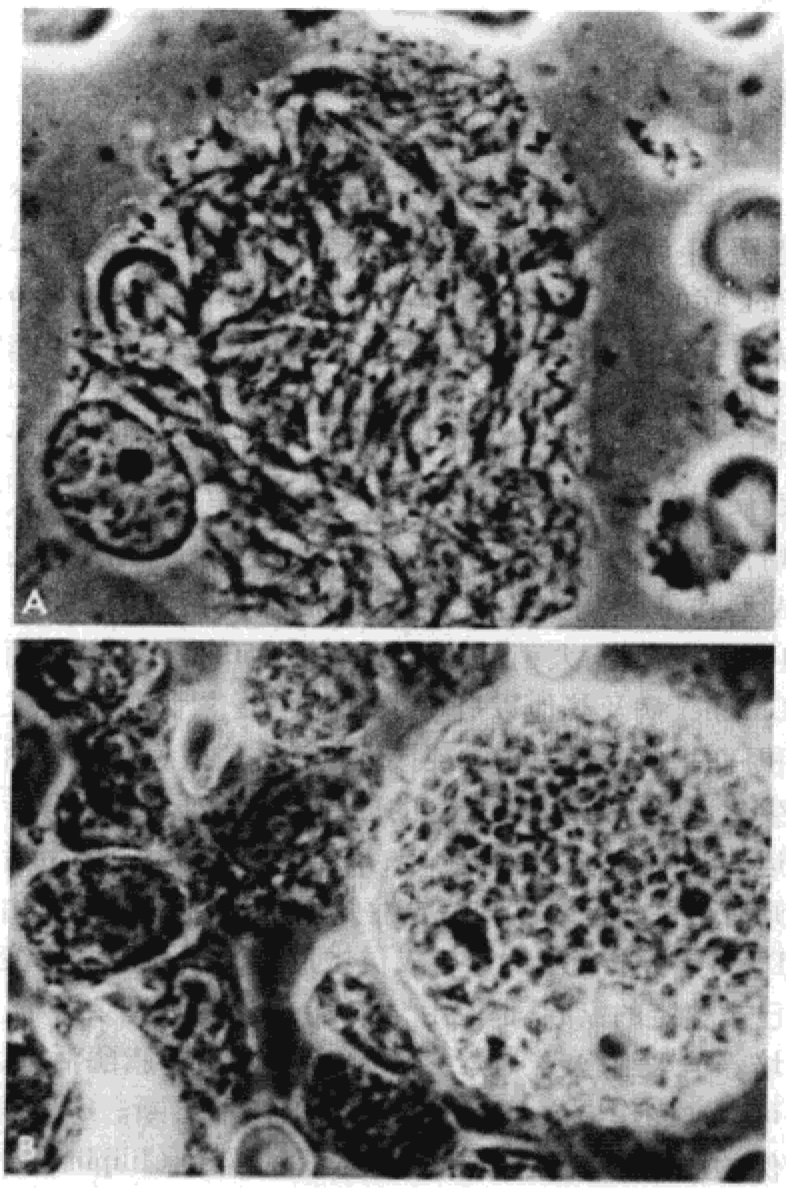


图217-1 典型Gaucher细胞(A)和Niemann-Pick病时的泡沫细胞(B)。二者皆为骨髓穿刺位相显微镜下未染色涂片。放大倍数可由附近红细胞大小估计到。

肌张力增加、斜视(strabismus)和脏器肿大。患儿生长迟缓,常因喉痉挛而喘鸣。进行性精神运动变性可致死亡,常死于间发性呼吸道感染和呼吸障碍。

3型病变见于婴儿或儿童阶段。除脏器肿大和骨受累外,还有神经恶性症候。此型病变以瑞典为多(每50 000人中约有1例)。且已追溯到17世纪的一位共同祖先。3型又可分为3a和3b两种,即由神经受累程度和肌强直及痴呆之有无(3a型)及孤立性核上型凝视麻痹(3b)区分。

## 诊断

原因不明性脏器肿大、易致青肿和骨痛病例,应将Gaucher病列入鉴别诊断。骨髓检查常能发现Gaucher细胞,但一切可疑病例,皆须由离体白细胞或培育的成纤维细胞证实酸性β-葡萄糖苷酶活力缺乏,才能确诊,对可能存在的基因型和表型相关性,可做特异性酸性β-葡萄糖苷酶突变测定,特别是对德系犹太人。犹太人家族的携带者鉴定,最好是做DNA测试。所有家族成员都应做此测试,但须注意:即使同一宗族成员,情况亦可有很大不同,因此在测试中就可能发现无症状受累者。以绒膜绒毛或培育的羊水细胞作酶活力或特异突变测定,可进行产前诊断。

## 治疗

过去1型病例的处理主要为对症治疗,包括输血矫治贫血、部分或全脾切除术用于严重机械性心肺功能障碍或脾功能亢进、镇痛剂用于骨痛以及关节置换的矫形手术等。还有少数病人是做骨髓移植,此举如能成功,即可治愈。但需有配试合适的供体,操作本身的发病率和死亡率亦甚可观。2型和3型病例的神经损害,尚无有效疗法。近来以重组酸性β-葡萄糖苷酶对1型病人的酶补偿治疗,已证明安全有效。临床经验证明:开始以减缩剂量(60 IU/kg)的酶静脉输注,隔周1次,骨外症状大多皆可消除。酶补偿疗法防治骨症候功效如何,尚在研究中,早期资料提示是可能有效的。但酶补偿可使患儿的直线增长恢复正常,已有证明。1型病人基因治疗亦在积极探索中。

# NIEMANN-PICK病

## 定义

A型和B型Niemann-Pick病(NPD)都是脂类贮

积病，由于酸性神经鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase)(溶酶体酶)缺乏，致使酶底物(鞘磷脂)聚积。原来所述 NPD，就是现在所知的 A 型 NPD，为婴儿的致死性病变，表现为生长不佳，肝脾大，并由发展迅速的神经变性过程，而使患儿在 2～3 岁前夭亡。B 型是儿童和成人中的非神经病型。此外，NPD 还有几种亚型的记载，主要是胆固醇转运缺陷引起的 C 型。过去还在诺瓦斯科舍(Nova Scotia)发现一种 D 型 NPD。现知 D 型病人的突变也是发生在引起 C 型病变的主基因(major gene)上。所有亚型皆为常染色体隐性遗传，临床表现不一。

## 病理生物学

A 型和 B 型 Niemann-Pick 病都是酸性鞘磷脂酶活力缺乏所致(表 217-1)。C 型 NPD 的遗传缺陷是胆固醇由溶酶体向胞液转运障碍。A 型和 B 型 Niemann-Pick 病的病理标志是具有组织化学特征的载脂泡沫细胞，即 Niemann-Pick 细胞。根据组织和组化特征，很易与 Gaucher 细胞鉴别，但 Niemann-Pick 细胞并非此病所特有，因为 Wolman 病、胆固醇酯贮积病和脂蛋白脂酶缺乏以及某些 2 型 $GM_1$ 神经节苷脂沉积病患者，也有组织学表现相似的细胞。A 型和 B 型 Niemann-Pick 病时，细胞和组织中贮积的脂类以鞘磷脂为主。在大多数正常组织中，鞘磷脂约占整个细胞磷脂含量的 5%～20%，而 A 型和 B 型患者则可 50 倍于此，在总磷脂中约占 70%。患者脑、肝、肾、肺等脏器，皆有溶酶体鞘磷脂蓄积，含量大致相同，但 B 型 Niemann-Pick 病除外，此型病例中枢神经系统几无脂类贮积。A 型病人由培育成纤维细胞和淋巴细胞测得的酸性鞘磷脂酶活力，一般不到正常人的 1%，而 B 型病人则一般还有一些残余酶活力，故不致发生神经症状。

## 临床表现

A 型 Niemann-Pick 病的临床特征和病程大致相同，出生时表现正常，但新生儿期有时黄疸经久不退。生后 6 月内，出现肝脾大、中度淋巴结病和精神运动性发育迟缓，继以进展迅速的神经变性。运动功能丧失和智能衰退也是进行性的。到本病较后期，出现痉挛状态和强直，患婴已完全失去与环境接触的可能。

与 A 型表型自然病程的可预期性相反，B 型病例的临床表现和病程经过变异甚多。患者大多是在婴儿或儿童时期诊断的，即于常规体检时因肝脾大而发现此病。B 型病例诊断时肺亦有轻度受累征象，胸片上常能发现弥漫性网状或细微结节性浸润。多数病例儿童时期肝脾大特别突出，但随着线性增长，腹部隆起已渐不显著。轻度受累者，脾大可能要到成年才被发现，病情表现也很轻微。大多数 B 型患者儿童时期即可因肺泡浸润而使肺弥散功能减低，并随年龄增长而加重。严重受累者，到 15～20 岁时，已感肺功能明显障碍。这样的病人 $PO_2$ 值低，劳力时呼吸困难。可能发生危及生命的支气管肺炎，肺心病亦有报道。受累严重者，肝亦受累，可致危及生命的肝硬化、门脉高压和腹水。由于脾功能亢进所致明显全血细胞减少，可能须作部分或全脾切除。但脾切除可使肺受累大为加重。B 型病人一般无神经受累，智力亦完好。C 型病人新生儿黄疸常延续较久，此后 1～2 年内尚较正常，再往后就会出现神经变性，进展缓渐，表现不一。肝脾大不像 A 型和 B 型突出，患儿能活到成年。

## 诊断

根据生长停滞、脏器肿大和严重精神运动性发育迟缓，生后第 1 年即可诊断 A 型病变。B 型 Niemann-Pick 病的脾大一般儿童早期即可出现，但极轻病例肿大可甚隐匿，要迟到青少年或成年时才被发现。骨髓中如有典型 Niemann-Pick 细胞，有助于诊断。但 C 型病人骨髓中也有这些细胞广泛浸润。因此一切可疑病例都应由酶检查落实诊断，即测定末梢白细胞、培育成纤维细胞或成淋巴细胞的酸性鞘磷脂酶活力。A 型和 B 型病人此酶活力大为减低(正常的 1%～10%)，C 型病人稍见减低(正常的 50%～75%)，而 Gaucher 病及其他以肝脾大和神经受累为特征的贮积病时，此酶活力正常或接近正常。C 型病变还可由生化试验确定，即从培育的成纤维细胞证明胆固醇转运缺陷。通过酶活力测定，确定 A 型和 B 型携带者则有可疑。但对已知特异性分子损害的家族，即可由 DNA 分析准确测试家族成员中的杂合子状态。突变已被鉴定的家族，也能由 DNA 分析确定 C 型杂合子。培养羊水细胞或绒膜绒毛，测定酸性鞘磷脂酶活力，可以准确作出 A 型和 B 型病变的产前诊断。C 型病例的胆固醇缺陷，可由菲律宾菌素染色(filipin staining)显示，但仍以 DNA 诊断最为可靠。总之，特异性分子损害已被阐明的家族，A，B，C 型病变都能通过胚胎细胞的 DNA 分析作出产前诊断。

## 治疗

目前对 Niemann-Pick 病的任何亚型,皆无特异疗法。曾对1例A型病婴儿做过原位肝移植,数例B型病患者做过羊膜细胞移植,收效甚微。1例B型患者骨髓移植后,肝脾体积缩小、肝内鞘磷脂含量和骨髓中 Niemann-Pick 细胞数减少,放射线检查肺浸润减轻。但长期效果尚不得而知,因为病人于移植后3个月死亡。迄今尚未对任何肺严重受累的B型病人,做过肺移植。预计今后会对B型患者做酶补偿和基因疗法。A型和C型治疗目前则尚碍于严重神经病变而难以考虑。

## 推荐阅读


de Fost M, Aerts JM, Hollak CE. Gaucher disease. From fundamental research to effective therapeutic interventions. Neth J Med, 2003, 61:3-8.

作者等对 Gaucher 病从基础到临床的研究证明:静脉注射酶补偿疗法是中型和重型病例的首选疗法,轻型病例如不愿静脉注射,可口服底物抑制剂治疗。

Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multi-systemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med, 2003, 138:338-346.

Fabry 病是目前认识尚嫌不足的多系统病变,本文是有关本病诊断、处理和酶替代疗法的专家建议。

Desnick RL, Ioannou YA, Eng CM. Fabry disease: α-Galactosidase deficiency and Schindler disease: α-*N*-acetylgalactosaminidase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

名著《遗传病的代谢和分子基础》中有关 Fabry 病临床、病理、生化和分子特征的论述,参考文献400种以上。

Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: Pharmacokinetic substrate clearance, and safety studies. Am J Hum Genet, 2001, 68:711-722.

酶补偿疗法治疗 Fabry 病的1、2期临床试验,包括药代动力学、底物清除和安全性方面的研究。

Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

名著《遗传病的代谢和分子基础》中,有关A型和B型 Niemann-Pick 病临床、代谢和分子性质的最新论述。

Tayebi N, Stubblfield BK, Park JK, et al. Reciprocal and nonreciprocal recombination at the glucocerebrosidase gene region: Implications for complexity in Gaucher disease. Am J Hum Genet, 2003, 72:519-534.

葡萄糖脑苷脂酶区相互和非相互重组对 Gaucher 病复杂性的影响,分析240例 Gaucher 病基因型与表型的关系。


(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,曹邦清,黄丽丽 校)

# 第218章
# 苯丙氨酸和酪氨酸代谢病

Stephen D. Cederbaum
Charles R. Scriver

就在不久以前，内科教科书中任何有关苯丙氨酸(phenylalanine)或酪氨酸(tyrosine)代谢障碍类病变，除尿黑酸尿(alkaptonuria)外，都被认为是可有可无的内容。但在苯丙酮酸尿(phenylketonuria)以及近来在肝肾酪氨酸血症(hepatorenal tyrosinemia)治疗上取得重大进展后，已经或即将把它们正式列入成人代谢病领域。其中最为人熟知的苯丙酮尿症(MIM 261600)①，虽然还是一项危险因素，但已不再认为是一种病，因为它的主要症候如智力低下，色素稀释，鼠臭味，神经递质(neurotransmitter)缺乏等，都只见于未被早期诊断而疏于有效治疗的少数病例。发生这样令人满意的改变，是由于高苯丙氨酸血症(危险因素)的致病作用，已被治疗(低苯丙氨酸膳食)所消除。

苯丙氨酸和酪氨酸的主要分解途径见图218-1。高苯丙氨酸血症、尿黑酸尿症和肝肾酪氨酸血症的酶缺乏部位以黑体数字表示。

## 高苯丙氨酸血症

### 苯丙氨酸代谢

苯丙氨酸(phenylalanine)是必需氨基酸，血浆中正常浓度 < 125 μmol/L(0.125 mM)(1 μmol = 165 μg)。代谢利用主要由羟化反应控制(图218-1A)，高苯丙氨酸血症的主要原因就是羟化障碍。反应需要脱辅酶(apoenzyme)苯丙氨酸羟化酶(一种单加氧酶，monooxygenase)、分子氧和四氢生物蝶呤辅因子(tetrahydrobiopterin cofactor)；后者化学计量消耗，生成反应产物酪氨酸(tyrosine)。苯丙氨酸羟化酶反应的催化性质，需要随时由羟化反应的连续副产物4α-甲醇胺和二氢生物蝶呤再生四氢生物蝶呤，还要通过前体物的合成，使四氢生物蝶呤库存不断更新。前者是由4α-甲醇胺脱水酶(DCOH)和二氢蝶啶还原酶(QDPR)促成的，后者的合成途径则需几种酶相继运作，包括三磷酸鸟苷环水解酶1(guanosine triphosphate cyclohydrolase；GCH 1)和6-丙酮酸四氢蝶呤合酶(6-pyruvoyltetrahydopterin synthase；6-PTS)。因此苯丙氨酸羟化障碍有几种原因，如未了解高苯丙氨酸血症的生物异质性，就可能提供错误咨询，作出错误治疗。所有这些情况，都须对生育年龄的妇女进行特异性处理。

本章将要讨论的遗传型高苯丙氨酸血症，是常染色体隐性遗传病，出生活婴中受累率约0.01%。为成年病人服务的医生必须警惕母亲高苯丙氨酸血症及其对胎儿的影响(见后文)。

### 苯丙氨酸羟化酶完整性失常

苯丙氨酸羟化酶是多聚体同时也是同聚体。多肽由12号染色体上q24.1区的一基因(符号 *PAH*)编码，人类只在肝中表达。*PAH* 突变"重型"可致苯丙酮酸尿(正常膳食时血浆苯丙氨酸值 > 1 mM)，"轻型"则为非苯丙酮尿性高苯丙氨酸血症(< 1 mM 但 > 0.125 mM)。未治病例苯丙酮酸尿伴有智力迟钝。如羟化活力缺乏，膳食中摄入又未削减，游离苯丙氨酸就会在体内聚集。苯丙氨酸负荷过重，影响脑发育，此中原委现仍未充分明了。但对苯丙氨酸水平始终保持在6.25 μM以下的人，发生智力低下的风险

①MIM：人类孟德尔遗传(Mendelian Inheritance in Man，孟德尔性状在线目录)；http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM
——译者

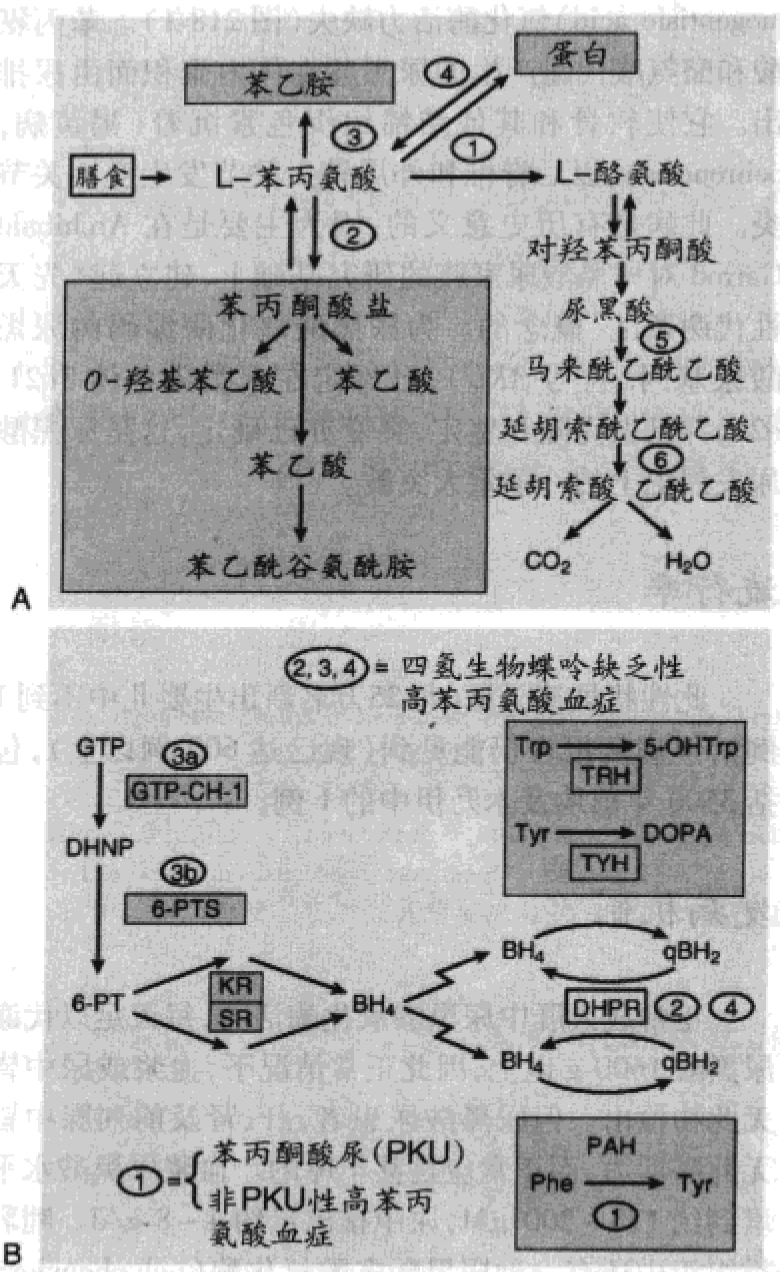



**图 218-1** A,苯丙氨酸摄入(只能由膳食供应的必需氨基酸)及其处理:羟化(1)(占正常去向的3/4),转氨(2),脱羧(3),掺入蛋白(4)(占正常去向的1/4)。以后酪氨酸分解见图右侧。引起尿黑酸尿症和肝肾酪氨酸血症的酶缺乏(前者为尿黑酸氧化酶,后者为延胡索酰乙酰乙酸水解酶)以5,6表示。B,芳香氨酸羟化反应中,苯丙氨酸羟化酶(PAH)、二氢蝶呤还原酶(DHPR)和四氢生物蝶呤($BH_4$)生物合成途径的相互关系。相关染色体上基因座突变,羟化反应障碍,并影响到PAH活力(1);DHPR活力(2);GTP-环水解酶1(GTP-CH-1)活力(3b);6-丙酮酰四氢蝶呤合酶活力(6-PTS)(3b);4α-甲醇胺脱水酶(4)。2,3a,3b和4都能影响3种羟化酶功能:PAH、酪氨酸羟化酶(TYH)和色氨酸羟化酶(TRH)。GTP=三磷酸鸟苷;DHNP=二氢新蝶呤三磷酸;6-PT=6-丙酮酰四氢蝶呤;KR=2′-酮四氢蝶呤还原酶;SR=墨蝶呤还原酶;$qBH_2$=醌型二氢生物蝶呤;phe=苯丙氨酸;Tyr=酪氨酸。

估计微不足道。两型的发生率和相对频率(共约每10 000名出生婴儿中1例)在不同群体中差异很大。

苯丙酮尿是1934年作为临床实体报道的。以后30年中,苯丙酮尿被认为是生化所致精神病的范例,通过精心运作恢复正常代谢即可预防的疾病范例,还是化学技术独立用于一项筛查和早期诊断的范例。现在新生儿高苯丙氨酸血症筛查已成为运用最广的"遗传"试验。危险因素的发生率并未改变,但与此相关的病变在已实施筛查的群体中已微乎其微了。

## 四氢生物蝶呤缺乏型高苯丙氨酸血症

不是所有持续性高苯丙酮酸尿都可以原发性羟化酶缺乏来解释。四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin)缺乏影响3种羟化酶(作用于苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸)功能及其产物的合成,主要如5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan)(5-羟色胺〈serotonin〉的前体)和L-多巴(儿茶酚胺〈catecholamine〉的前体)(图218-1B)。这些产物在脑内用作神经递质,缺乏时引起中枢神经系统疾病(包括精神运动性发育迟缓、基底神经节功能失常和体温不稳定),即使苯丙氨酸水平增高已由膳食控制。GCH 1、6-PTS、DCOH或QDPR活力缺乏,都能影响四氢生物蝶呤的合成,新生儿期间发生的高苯丙氨酸血症,约1%实缘于此。

## 筛查和诊断

新生儿高苯丙氨酸血症筛查在所有发达国家和很多发展中国家都是公众政策。针刺足跟,滤纸收集毛细血管血,以现代定量法测定。出生第1日或其后测得的血苯丙氨酸值>350 mM或苯丙氨酸/酪氨酸比>1.5即不正常,须做进一步检查。HPA表型试验仍是最有效的。DNA试验已由*PAH*基因检出400种以上突变,控制体内四氢生物蝶呤稳定性的基因突变也有十来种,但对任何HPA来说,无一是常见的。

任何持续性高苯丙氨酸血症婴儿,都须在专门医疗中心深入检查,排除四氢生物蝶呤紊乱。所有这些病变,大多都能作出产前诊断,特别是在突变已被阐明时。

已为苯丙酮酸(http://www.mcgill.ca/pahdb)和四氢生物蝶呤紊乱(http://www.unizh.ch/~blau/bh4.htmL)分别建立突变数据库。但对高苯丙氨酸血症病人常规实施突变分析的作法,则仍有很多争议,从当前情况看来,受益之说还是抽象多于实际。今后的技术发展,可能会更倾向DNA测试。

## 治疗

原发性苯丙氨酸羟化酶缺乏的治疗,主要是限制膳食中氨基酸。为此已有几种半合成膳食产物("孤稀食品",orphan foods)供应。苯丙酮酸尿病人每日苯丙氨酸耐受量只有 250~500 mg(正常摄入 >1000 mg),这样才能使血中苯丙氨酸保持在理想水平350 mM以下。为此须经常注意监测摄入量、血中苯丙氨酸水平和生长速率,以防治疗不足或治疗过度。现在主张治疗应持续到成年,以保持正常神经精神功能。得到良好治疗的病人,智能发育正常或接近正常。

四氢生物蝶呤缺乏型须持续进行补偿疗法,单用辅因子或与神经递质前体联合应用。但出生后治疗这些病变是否充分有效,尚须拭目以待。*PAH* 基因的有些突变,四氢生物蝶呤也能部分甚至接近完全有效。

## 母亲高苯丙氨酸血症

这是为妇女提供妊娠咨询的基层医务人员都须面对的问题。宫内高苯丙氨酸血症会对胎儿构成威胁,有发生小头、智力迟钝和脏器(主要是心脏)畸形的风险。因此一切高苯丙氨酸血症女性到达生育年龄时,都应做鉴定、随访和提供涉险咨询,进行膳食治疗,务使受孕前和整个妊娠期间,血中苯丙氨酸水平保持在接近正常水平。高苯丙氨酸血症妇女只要在妊娠期间得到良好治疗,所生子女情况一般也是很好的。

## 遗传学

所有相关基因位点上的突变型等位基因都是隐性的。它们在群体中的聚合频率约 0.01,也就是说群体中约 2% 为杂合子。表型"罕见"而等位频率甚高,对此可能作出的解释是某些群体中的建立者效应(founder effect)和遗传漂变(genetic drift)以及对突变体性状可能具有的选择性好处。

# 尿黑酸尿

尿黑酸尿(alkaptonuria)(MIM 203500)为常染色体隐性遗传病,病因为尿黑酸(2,5-二羟苯乙酸)(homogentisic acid)氧化酶活力缺失(图 218-1)。苯丙氨酸和酪氨酸代谢产生的尿黑酸在体内聚积而由尿排出。它使软骨和其他结缔组织色素沉着(褐黄病,ochronosis),以后脊椎和外周较大关节发生变性关节炎。此病是有历史意义的,因为主要是在 Archibald Garrod 对尿黑酸尿家族的研究基础上,建立起"先天性代谢紊乱"概念的。为尿黑酸氧化酶编码的尿黑酸尿基因(符号 *AKU*),已标定在人类染色体 3q21-q23,并已做克隆和鉴定,突变亦已确定,这是尿黑酸尿发展史上的一项重大突破。

## 流行率

此性状虽甚罕见(每25万名新出生婴儿中不到1例),但病例报告仍能见到(现已达 600 例以上),包括 3500 年前埃及木乃伊中的 1 例。

## 发病机制

正常成人肝中尿黑酸氧化酶活力,每天足以代谢尿黑酸 1600 g 以上,因此正常情况下,血浆或尿中皆无此物检出。但尿黑酸尿患者,肝、肾及前列腺中皆无此酶活力,而正常应是甚丰厚的。血浆尿黑酸水平增到约 175~200 μM,尿中排出量约 4~8 g/d。哺乳类组织中还有一种尿黑酸多酚氧化酶(polyphenyloxidase),可使尿黑酸氧化为一种褐色素,但在有氧和碱(如尿中)的情况下,此色素亦可由非酶途径产生。尿黑酸多聚体对软骨和结缔组织大分子有高亲和性。受染组织质地脆弱,终至破坏而发生椎间盘或关节变性病。尿黑酸还可以其对赖氨酰羟化酶(lysyl hydroxylase)的抑制作用而直接影响胶原合成。

## 病理

成人尿黑酸尿患者,肋骨、喉和气管等处软骨高度着色,黑如煤炭。全身各处纤维组织、纤维软骨、肌腱、韧带、表皮和心内膜,以及肾、肺和前列腺等脏器中较大血管和内膜,均有色素沉着。

## 临床表现

患者从出生时起,尿中即有尿黑酸。尿排出时是无色的,但遇碱或长期接触空气后,即可发黑。一般

最早出现的体征是巩膜或耳的着色,约于20~30岁时开始。耳软骨可呈灰蓝或灰色,触之增厚而不规整。有时两手通过皮肤可以看到下方肌腱发黑。汗中色素污染腋部和生殖器区衣裤。髋、膝或肩可因关节炎而使活动受限,急性炎症期亦可见到。腰骶部活动受限和强硬已是晚期表现。此外,尿黑酸尿病人的心血管病似发生增多,至少已有1例主动脉瓣变性、色素沉着而做过瓣膜置换。其他并发症如椎间盘破裂、前列腺炎、肾结石等。关节炎须与类风湿性关节炎、骨关节炎和痛风鉴别。

### 放射线征改变

腰椎椎体改变几为本病特征,可见椎间盘变性、腔隙变窄、剩余椎间盘组织钙化和椎体不同程度融合等。但骨赘(osteophyte)发生甚少,椎间韧带钙化亦微。褐黄病性关节炎(ochronotic arthritis)的变性改变,以髋、肩、膝等处最重,肌腱可有钙沉积。但骶髂关节和肢体较小关节一般改变甚微或无。耳软骨亦可钙化。

### 诊断和鉴别诊断

根据尿变色、尿中非葡萄糖还原物的存在、巩膜或软骨色素沉着、关节炎发作和腰椎的典型放射线征等,即可提示诊断;尿中尿黑酸可以色谱或酶学试验鉴定。

过去皮肤和软骨的褐色改变,可与长期服用阿的平(quinacrine;Atabrine)或因慢性皮肤溃疡应用石炭酸敷料的影响混淆。关节炎则须与类风湿性关节炎、骨关节炎和痛风鉴别。

### 治疗

终生采用低蛋白膳食是明智的。但要使膳食中苯丙氨酸和酪氨酸限制到使尿黑酸减轻的程度,也不现实,还可能有害。早期和持续应用药学剂量的维生素C,可使多聚化和色素沉着减低,因为它能抑制多酚氧化酶,但不能改变主要代谢缺陷。NTBC(2-〈2-硝基-4-三氟甲苯甲基〉-1,3-环己烷二酮)是对羟苯丙酮酸氧化酶(*p*-hydroxyphenylpyruvic acid oxidase)的强烈抑制剂,可在突变环节前阻断尿黑酸生成通路,不使生成过多,但须减少蛋白摄入量,还须补充合成氨基酸。

## 肝肾酪氨酸血症

(D型酪氨酸血症)

肝肾酪氨酸血症(MIM 276700)是常染色体隐性遗传病,患者缺乏酪氨酸分解的终末酶:延胡索酰乙酸水解酶(fumarylacetate hydrolase;FAH),聚集的延胡索酰乙酰乙酸经非酶途径转化成的琥珀酰丙酮(succinylacetone),对肝肾都有毒性,抑制卟啉合成酶(ALA脱氢酶),有些病人可能突发神经危象。

### 发生率

世界各地发生率,估计每10万~15万出生婴儿中不到1例。但加拿大魁北克的加拿大省有一地区(Sanguenay-Lac St. Jean 区),每1500~2000新生儿中即有1例。这是300余年前从法国迁入的少量近交群体的影响。

### 临床表现

起病年龄从婴儿到青春期不一。患者以肝合成功能衰竭的症候出现,特别是在凝血因子的合成上,但黄疸和低血糖则相对较轻。病程早期即可有肝硬化和腹水,但转氨酶增高则较轻。甲胎蛋白(α-fetoprotein)水平之高令人震惊,常达100 000 ng/mL以上(儿童在6~9月龄后正常已<10 ng/mL)。肝硬化的进展亦甚徐缓。早发性肝细胞癌是一个严重问题,可在病程的极早期出现,因此应对幸存病例悉心检查,并常优先安排肝移植。

与急性间发性卟啉病(acute intermittent porphyria)类似的神经性危象亦极多,且可能较为顽固。所有病例皆有肾的Fanconi综合征,多数患者以后都会发生佝偻病。

### 发病机制

所有临床症候几乎都可肯定是琥珀酰丙酮蓄积的高度毒性引起的。人类患者和敲除(knockout)的小鼠模型清除琥珀酰丙酮后,本病所有临床和生化改变皆可大为改善。

## 治疗

限制苯丙氨酸和酪氨酸摄入的膳食疗法，虽能改善急性症状，但对本病的长期转归影响甚微。本病的首例"治愈"来自肝移植，这是从一种病转变为另一病变。它能清除血中（不是尿中）琥珀酰丙酮，消除肾的 Fanconi 综合征，解除神经性危象。NTBC 作用神奇（见前述），因为它能在尿黑酸即将形成前，阻断酪氨酸分解，而使琥珀酰丙酮水平降至分析操作的敏感度以下。患者用药后若干小时内，急性病情即可改善，不出数日，即可出院。但较长期疗效如何，尚未明了。此举肯定能使肝细胞癌的风险减低，但未必能使此风险完全消除，特别是治前病程已较长的病例。所有病例都应以甲胎蛋白和敏感的肝影像检查技术，周密随访。即使给予 NTBC 治疗，移植专家也更愿选择较早而不是较晚期手术干预。肾小管功能障碍已到很晚期的病例，虽予治疗，也未必会有明显改善。

## 推荐阅读

Elsas LJⅡ, Acosta PB. Nutritional support of inherited metabolic disease. In Shils ME, Olson JA, Shike M(eds). Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Malvern PA: Lea & Febiger, 1998. pp 1003 – 1036.

名著《现代营养与健康和疾病》第 9 版中有关遗传性代谢病时营养支持的论述。

La Du BN. Alkaptonuria. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

名著《遗传病的代谢和分子基础》中有关尿黑酸尿和褐黄病病史、临床特征和生化改变的详尽讨论。

Scriver CR, Eisensmith RC, Woo SL, et al. The hyperphenylalaninemias of man and mouse. Annu Rev Genet, 1994, 28: 141 – 165.

有关高苯丙氨酸血症的优秀综述。

Smith I, Lee P. The hyperphenylalaninemias; Kvittingen EA, Holme E: Disorders of tyrosine metabolism. In Fernandes J, Saudubray J-M, Van Den Bergh G (eds). Inborn Metabolic Disease. New York: Springer-Veriag, 2001; pp 171 – 184; 186 – 194.

专著《先天性代谢病》中有关高苯丙氨酸血症和酪氨酸代谢病的论述，反映欧洲学者的观点。

（王贤才，郭景甫 译；曾汉英，张奎，黄丽丽 校）

# 第219章
# 高脯氨酸血症和羟脯氨酸血症

James M. Phang

脯氨酸(proline)和羟脯氨酸(hydroxyproline)降解途径有3种常染色体隐性病变,虽皆罕见,一般皆为良性,但由此所致代谢改变,至少有一种儿童时期伴有神经症候。

脯氨酸和羟脯氨酸的α-氮是组合到吡咯烷环(pyrrolidine ring)中。这一特征使蛋白具有结构和功能特性。由于这种环状结构,脯氨酸代谢,包括从谷氨酸(giutamate)和鸟氨酸(ornithine)生物合成和再降解为谷氨酸,都由一套特异酶催化。合成和降解都以$\Delta^1$-吡咯啉-5-羧酸($\Delta'$-pyrroline-5-carboxylate)为中间产物。脯氨酸环化时氧化还原电位的转移,在某些情况下可能是很重要的。研究提示:细胞凋亡(apoptosis)时脯氨酸氧化是增加的。预先形成的羟脯氨酸,并不组合到蛋白中,而是主要由胶原中肽连脯氨酸(peptide-linked proline)形成。

## 高脯氨酸血症

脯氨酸代谢的两种遗传病:高脯氨酸血症(hyperprolinemia)和亚氨基甘氨酸尿(iminoglycinuria)是由不同酶缺陷引起的,Ⅱ型脯氨酸血症可以直接诊断。此病是$\Delta^1$-吡咯啉-5-羧酸脱氢酶缺乏所致,脯氨酸降解第二步即需此酶催化(图219-1),由循环中白细胞或成纤维细胞培养的提取物,可以测得酶活力缺乏。Ⅱ型高脯氨酸血症比Ⅰ型更为显著,但Ⅱ型的特征不在于此,而是血浆中$\Delta^1$-吡咯啉-5-羧酸蓄积和尿中此物的排出。Ⅰ型高脯氨酸血症是由于降解通路上第一种酶:脯氨酸氧化酶缺乏。虽然血浆中脯氨酸量一般比Ⅱ型为低,但Ⅰ型诊断须由排除法,即血中脯氨酸增高而尿及血浆中无$\Delta^1$-吡咯啉-5-羧酸出现。

虽然临床表现被描述为高脯氨酸血症,但可能只是一种偶然联系,因为多数病例血中脯氨酸增高都是因有临床异常而意外发现的(偏倚查证〈biased ascertainment〉)。特别是Ⅰ型高脯氨酸血症在某些家系中的肾病和智力迟钝,已发现与高脯氨酸血症无关。近来报道对脯氨酸氧化酶可能与精神分裂症(schizophmemia)的易感性增加有关一事,又重启疑窦。但Ⅱ型高脯氨酸未被偏误查证否定的临床联系已被确认,爱尔兰的一次大家系筛检中鉴定的14名新病例,是由血浆$\Delta^1$-吡咯啉-5-羧酸水平增高而白细胞中未检出酶活力证实的。14例中9人儿童时期屡因热惊厥而需住院并以抗惊厥剂治疗。因此Ⅱ型高脯氨酸血症与惊厥的联系似可肯定。该家系的成人都能生育,其他方面亦皆正常。这种联系的发生机制仍未明了,但从鼠脑中发现一种高亲和性脯氨酸转运蛋白提示脯氨酸或其代谢物可能有神经调节功能。

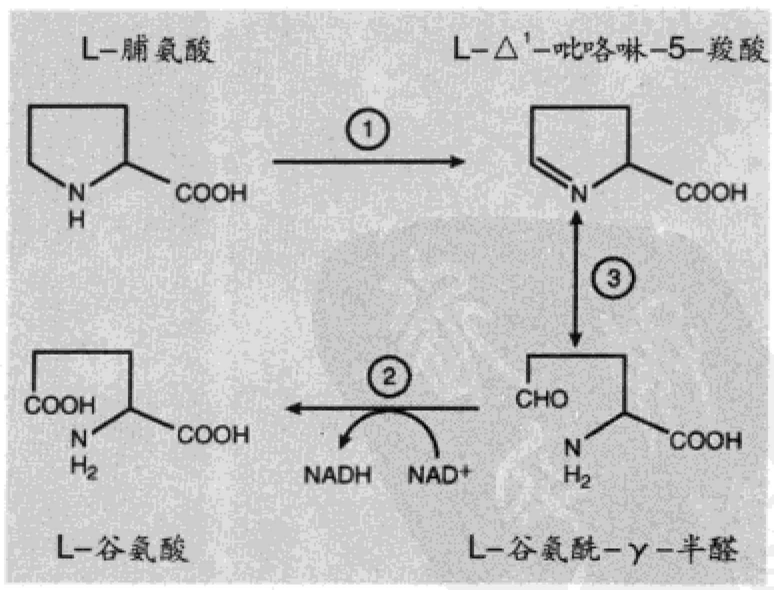



**图219-1** 脯氨酸降解途径示意图。反应1由脯氨酸氧化酶(EC未定)催化,反应2由$\Delta^1$-吡咯啉-5-羧酸脱氢酶(EC1.5.1.12)催化,反应3是自发性的。Ⅰ型高脯氨酸血症是由于反应1阻滞(脯氨酸氧化酶缺乏);Ⅱ型高脯氨酸血症是由于反应2阻滞($\Delta^1$-吡咯啉-5-羧酸脱氢酶缺乏)。NAD=烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(辅酶I);NADH=还原型NAD。

## 羟脯氨酸血症

羟脯氨酸血症(hydroxyprolinemia)并有羟脯氨酸尿(hydroxyprolinuria)而无高脯氨酸血症及脯氨酸尿的病变,已从几个家族中发现。羟脯氨酸降解虽与脯氨酸平行,但涉及的酶是不同的,只有降解的第二步例外,此步是由两型共同的酶催化的,促使 $\Delta^1$-吡咯啉-5-羧酸(见前文)和 3-OH-$\Delta^1$-吡咯啉-5-羧酸脱氢。降解的第一步是由不同的氧化酶催化的。由于尿中无 $\Delta^1$-吡咯啉-5-羧酸及其羟化物,故可肯定这种常染色体隐性病变是羟脯氨酸氧化酶缺乏所致。因无与胶原代谢及中枢神经系统功能失常有关的临床症候,故亦无需治疗。

### 推荐阅读

Donald SP, Sun XY, Hu CA, et al. Proline oxidase, encoded by p53-induced gene-6, catalyzes the generation of proline-dependent reactive oxygen species. Cancer Res, 2001, 61: 1810 – 1815.

脯氨酸氧化酶由 p53 诱导的基因-6 编码,活性氧生成须有脯氨酸存在。

Liu H, Heath SC, Sobin C, et al. Genetic variation at the 22q11 PRODH 2/DGCR 6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99: 3717 – 3722.

22q11 PRODH 2/DGCR 6 位点遗传变异,说明脯氨酸氧化酶与精神分裂症有关。

Maxwell SA, Rivera A. Prokine oxidase induces apoptosis in tumor cells, and its expression is frequently absent or reduced in renal carcinomas. J Biol Chem, 2003, 278: 9784 – 9789.

脯氨酸氧化酶诱导瘤细胞凋亡,而某些癌症(如肾癌)时常无此酶表达或表达度低。

Phang JM, Hu CA, Valle D. Disorders of proline and hydroxyproline metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, pp 1821 – 1838.

名著《遗传病的代谢和分子基础》中有关脯氨酸与羟脯氨酸代谢的综述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,夏雅阁,黄丽丽 校)

# 第220章

# 尿素循环紊乱

Stephan D. Cederbaum

氨是高毒性代谢产物，只要比正常上限超出1倍(10~25 μM)，就会引起症状。尿素循环(urea cycle)是5步代谢通路，经此过程，两个氨分子与一个碳酸氢盐分子转化为较易排出的无毒性尿素(脲)。这是吃进的蛋白以及体内蛋白更新正常或增强时所生氮废物的唯一主要清除途径。尿素循环主要也可能只在肝内进行。

儿童血氨增高(hyperammonemia)绝大多数都是先天性代谢紊乱所致，主要问题即在尿素循环。成人病例中则有很大一部分是由于肝衰竭，其次是中毒性摄入和剧烈化疗。虽然如此，由于血氨测定的广泛应用，尿素循环紊乱发现更多，治疗方式更为有效，在有急性和间歇性器质性脑综合征的青少年和成人中，亦发现日多。婴幼儿对血氨增高的耐受性似较好，部分亦由于颅部顺应性(compliant)较大。对婴儿残余损害甚微的氨水平，对成人可能就是致死性的。氨本身和与氨保持平衡的氨基酸谷氨酰胺(glutamine)，似为对中枢神经系统有毒性的代谢物。主要毒性效应似为星形细胞(astrocytes)吸收液体，引起脑水肿。急性死亡是由于经枕骨大孔发生的脑疝和由此所致脑缺血，幸存者可能会有不同程度的脑损害。

尿素循环见图220-1。通常与此有关的5种酶是线粒体中的氨甲酰磷酸合成酶1(CPS-1)和鸟氨酸氨甲酰基转移酶(OTC)，胞质中的精氨基琥珀酸合成酶(ASAS)、精氨基琥珀酸裂解酶(ASAL)和精氨酸酶1(ARG-1)。*N*-乙酰谷氨酸合成酶促使*N*-乙酰谷氨酸合成，后者激活CPS-1，调节尿素循环的运行，而鸟氨酸转运蛋白(ORNT 1)则使鸟氨酸返回线粒体，而线粒体天冬氨酸载体蛋白(SLC25A13)则可能是把天冬氨酸运出线粒体。后面这些酶缺乏与显症性血氨增高有关。

在氨激发下，正常尿素循环的尿素生成作用可以

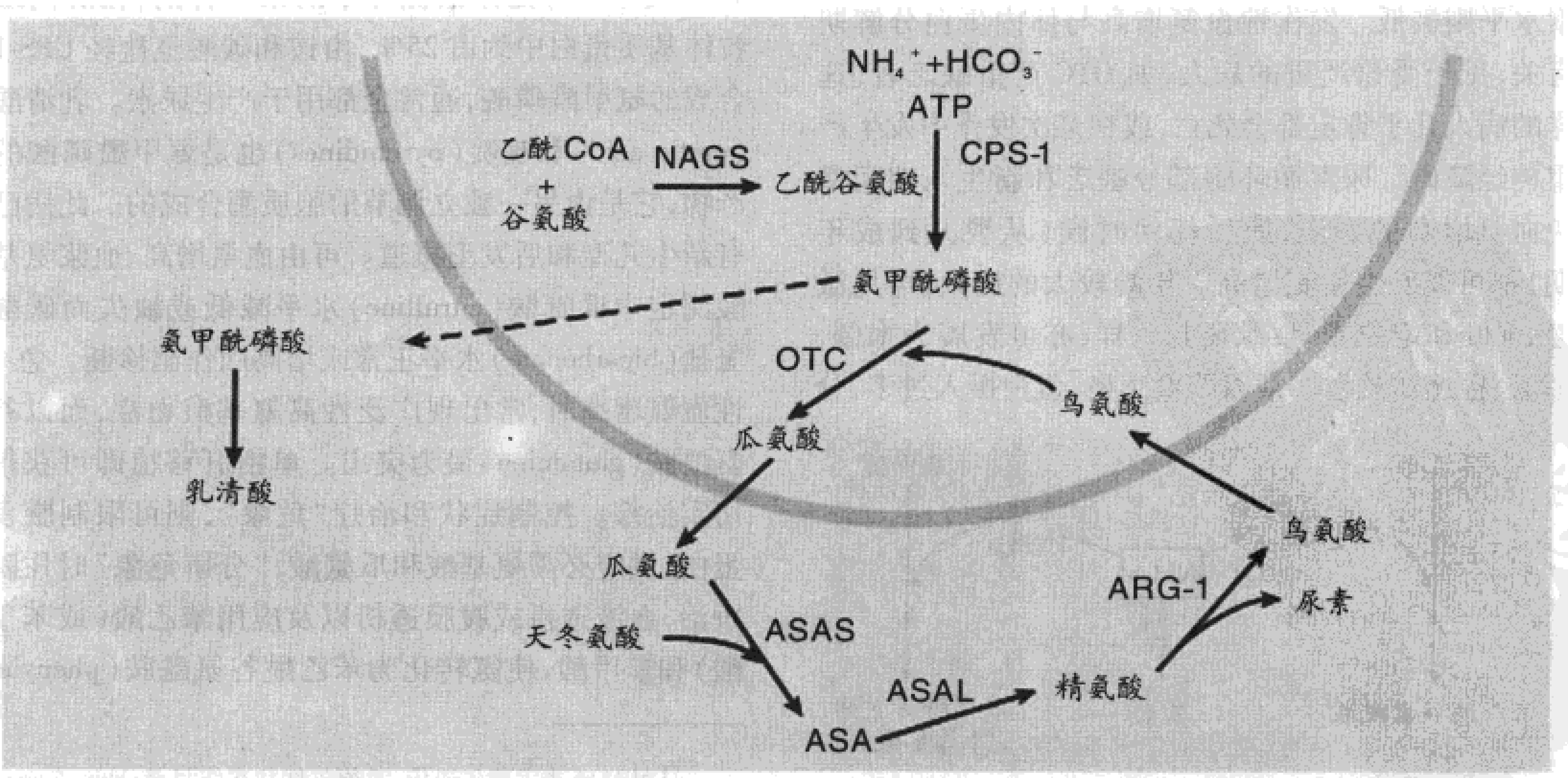



**图220-1** 尿素循环简图。NAGS = *N*-乙酰谷氨酸合成酶；CPS-1 = 氨甲酰磷酸合成酶1；OTC = 鸟氨酸氨甲酰基转移酶；ASAS = 精氨基琥珀酸合成酶；ASAL = 精氨基琥珀酸裂解酶；ARG-1 = 精氨酸酶1。圈内为在线粒体基质中作用的酶。

表 220-1

尿素循环紊乱的遗传特征

| 酶缺陷 | 遗传方式 | 杂合子检出 | 杂合子症状 | 出生前诊断 |
|---|---|---|---|---|
| 氨甲酰磷酸合成酶 | AR | 否† | 无 | 有 |
| 鸟氨酸氨甲酰转移酶 | X 连锁 | 多数能* | 有 | 有 |
| 精氨基琥珀酸合成酶 | AR | 否† | 无 | 有 |
| 精氨基琥珀酸裂解酶 | AR | 是 | 无 | 有 |
| 精氨酸酶 1 | AR | 是 | 无 | 有 |

*检出的难易程度不一。

†如具体碱基改变已明确，则所有病变的杂合子都能检出，但目前除研究性实验室外，尚难切实做到。

AR = 常染色体隐性。

大为提高。所有 5 种酶的基因都已克隆到，可用于突变鉴定、出生前诊断和普查研究。

尿素循环紊乱估计每 25 000 名出生婴儿中约有 1 例。群体中尿素循环缺陷的杂合子可能有 2% ~ 4%，但只有妇女中鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏的携带者，已知易致病变。因白血病而接受剧烈化疗的病人中，少数发生血氨增高，接受丙戊酸(valproate)抗惊厥治疗的病人中，也有发生血氨增高的(程度较轻)，现在还不清楚，他们是不是这些酶中的某种或某些酶缺乏的杂合子(见后文)。

尿素循环中前 4 种酶任何一种完全缺失，一般生后 2 ~4 日血氨即可大为增高。患儿激惹不安，嗜睡、喂食不佳，很快发展为木僵、惊厥、昏迷而需赖呼吸器为生，终致夭亡。血浆氨水平常在 1000 μM 以上，尿素水平则极低。发作性血氨增高与体内蛋白分解期有关，见于受累严重的病人，如 OTC 严重缺乏者，这样的病人几乎肯定都会死亡，或在某次发作中发生严重神经障碍。尿素循环酶部分缺乏和新生儿期间幸免血氨增高的病人，此后任何时候(从婴儿到成年期)都可能发生血氨增高。年龄较大的病人，可见激惹、呕吐和定向障碍，像婴儿一样，亦可发展为木僵、惊厥、昏迷和死亡。常因严重感染、蛋白摄入过多、分娩而促使发作，因月经而促发的亦偶见，还有并无明显病因而发作的。

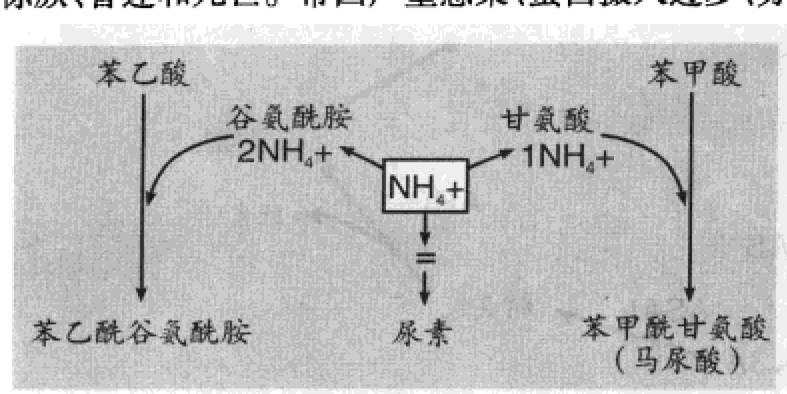



**图 220-2** 以苯乙酸钠和苯甲酸钠从尿素循环转移氨的机制。

尿素循环中某些遗传缺陷的一般特征，归纳如表 220-1。

## 酶缺乏

### 氨甲酰磷酸合成酶缺乏

(MIM 2373001①)

氨甲酰磷酸合成酶(carbamoylphosphate synthetase;CPS-1)是尿素循环中的第一种酶，在肝内线粒体基质蛋白中约占 25%，由铵和碳酸氢盐经 CPS-1 合成的氨甲酰磷酸，通常全都用于产生尿素。乳清酸(orotic acid)和嘧啶(pyrimidines)也是氨甲酰磷酸的产物，它是由另一独立调节的胞质酶合成的。此病已有新生儿型和后发型报道。可由血氨增高、血浆氨基酸测定中瓜氨酸(citrulline)水平减低或缺失而碳酸氢盐(bicarbonate)水平正常或增高而作出诊断。急性血氨增高时，常出现广泛性高氨基酸血症，而以谷氨酰胺(glutamine)最为突出。单由肝移植即可获得切实治疗。控制症状和治疗“危象”，则可限制膳食蛋白，供应必需氨基酸和瓜氨酸，“分解危象”时住院矫治，血液透析或腹膜透析以及应用苯乙酸(或苯丁酸)和苯甲酸，使氨转化为苯乙酰谷氨酰胺(phenyla-

①MIM：人类孟德尔遗传，孟德尔性状在线目录；http://www.ncbi.nlm.gov/OMIM

——译者

cetylglutamine)和苯甲酰甘氨酸(马尿酸)(benzoylglycine〈hippurae〉)等(图220-2)。有尿素循环缺陷的人,丙戊酸抗惊厥治疗时,易致严重血氨增高。mRNA中碱基4332(T1405N)多态性(polymorphism)可使酶活力减低,似与强化疗时的血氨增高和肝静脉闭塞病(hepatic venoocclusive disease)有关。

## 鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏

(MIM 311250)

这种线粒体酶促使氨甲酰磷酸与鸟氨酸反应生成瓜氨酸,后者再迁出线粒体,进一步代谢。这种X连锁缺陷的急性型一般发生在男性。少数情况下,女性新生儿亦可严重受累,估计是非随机性X染色体灭活所致。这种共显性状(co-dominant trait)的女性携带者一般不会有明显症状,如有症状,一般在以后出现,或在分娩时出现血氨增高危象,有些可能严重到致死。很多部分酶缺乏的男性也可在以后较晚时期发生。这种"迟发型"病例可能发生别无原因可资解释的严重蛋白耐受不良。氨基酸和有机酸组成方面,与CPS-1缺乏时相似。OTC缺乏的特点是尿中乳清酸水平非同寻常地增高,当线粒体中氨甲酰磷酸蓄积过多,逸人胞质时即可形成此物,进入嘧啶生物合成通路(图220-1)。当氨被控制时,乳清酸水平亦可正常。由于临床生化改变甚为典型,因此须由肝活检证实者不像CPS-1缺乏时那样多。检查女性携带者,可能须作别嘌醇激发,但准确性也不是100%。治疗与CPS-1缺乏时相同。

## 精氨基琥珀酸合成酶缺乏

(瓜氨酸血症;MIM 215700)

这种胞质酶以天冬氨酸缩合由OTC合成的瓜氨酸,生成精氨基琥珀酸(argininosuccinate),反应产生的另一氨氮亦须以尿素形式排出。ASAS缺乏时血氮增多,血中瓜氨酸水平大为增高,大量瓜氨酸和乳清酸由尿排出。此型病变也有新生儿型、迟发型和无症状性酶缺乏型报道。ASAS座遗传杂合性已由残余酶活力或由该基因及其信使RNA的研究所证实。

治疗与CPS-1及OTC缺乏时相似,只是补充精氨酸而非瓜氨酸。瓜氨酸排出比氨完全,故处理此症比处理血氨增高要容易些。

## 精氨基琥珀酸裂解酶缺乏

(精氨基琥珀酸尿症;MIM 207900)

精氨基琥珀酸(ASA)裂解为两个较小产物精氨酸和延胡索酸,反应是由ASA裂解酶催化的。此酶缺乏时,ASA大量蓄积并排出。起病时间不一和无症状,也是此酶缺乏的特征。ASA由肾小管主动分泌,其合成可由精氨酸化学计量激发,产生鸟氨酸,推动尿素循环。如此可使氨水平迅速下降,比其他任何尿素循环紊乱时的控制更为可靠。

## 精氨酸酶1缺乏

(高精氨酸血症;MIM 207800)

尿素循环中最后一个酶精氨酸酶,促使精氨酸水解为尿素和鸟氨酸,后者返回线粒体,参与另一轮氨解毒(图220-1)。高精氨酸血症是尿素循环缺陷中最少见的一种,临床症状发生较迟,也较缓渐,但仍发展不已,穿插明显急性血氨发作和器质性脑综合征的较少或较轻。病人一般是在2~3岁时出现步态失常和痉挛状态,皮质和锥体束功能失常发展缓渐,报道的病例80%以上现仍存活,有些已到40岁以上。如发现血液或尿中精氨酸水平增高,即常疑及此症。尿中精氨酸排出增多并有继发性胱氨酸尿症的情况则变异较大,用作筛检可靠性也较差。血氨增高一般只在急性分解发作期间出现。

虽然多数病例发现时都有中至重度发育迟缓,但通过限制蛋白和转移氨的治疗,很多最严重征象都已恢复,还有2例在症状发生前治疗,现已活到20岁以上,临床仍无明显征象。

## 鸟氨酸转运蛋白(ORNT 1)缺乏

(HHH综合征;MIM 238970)

这种可使血氨增高的遗传因素,是近来克隆到的*ORNT 1*基因线粒体鸟氨酸转运蛋白(mitochondrial ornithine transporter protein)活力缺乏所致。血氨初见增高,可能是在儿童时期或以后,亦可毫无改变。病人可能对蛋白耐受不良,很多人至少有轻度发育滞后。血浆鸟氨酸水平可能也只比正常上线高出1倍。血氨增高的治疗亦与CPS及DTC时相似,但血氨增高程度较低时,未必需做血液透析,亦无需补充精氨酸。

## 治疗展望

原来认为是儿科疾病的尿素循环缺陷，现已进人内科领域。内科医师必须扬弃以乳果糖（lactulose）治疗肝衰竭时的血氨增高和以转流及血液透析治疗胃肠出血的做法。肝置换、人工肝（可能是干细胞）和基因疗法很快将会得到更广泛的应用，而基因技术的突破，将使人们对急性分解代谢过程认识更加深入，也使人们更多致力于过程的控制，而不是控制其结果。

## 推荐阅读

Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, pp 1909 - 1963.
名著《遗传病的代谢和分子基础》中有关尿素循环的临床和分子讨论。
Kleppe S, Mian A, Lee B. Urea cycle disorders. Curr Treat Options Neurol, 2003, 5: 309 - 319.
复习尿素循环病的遗传、病理生理及治疗，包括可能运用的细胞和基因疗法。
Leonard JV. Urea cycle disorders. In Fernandes J, Saudubray J-M, Van Den Bergh G (eds). Inborn Metabolic Diseases. New York: Springer-Verlag, 2001, pp 213 - 222.
专著《先天性代谢病》中有关尿素循环紊乱的实用篇章，反映美国当前观点。

（王贤才，郭惠甫 译；曾汉英，曹诚，黄丽丽 校）

# 第221章
# 支链氨基酸尿

Louis J. Elsas Ⅱ

## 枫糖尿症

枫糖尿症(maple syrup urine disease;MSUD)亦称**支链α-酮酸尿**(branched-chain α-ketoaciduria),因患婴尿和耵聍有燃糖气味而得名。MSUD是由于支链α-酮酸脱氢酶失常所致,所有3种支链氨基酸:亮氨酸(leucine)、异亮氨酸(isoleucine)和缬氨酸(valine)(图221-1),皆须此酶为其α-酮酸衍生物脱羧。它们都是有分支脂链的必需氨基酸。如有障碍,支链α-酮酸和氨基酸将在全身聚积。异戊酸血症(isovaleric aciduria)累及第二步,但只是就亮氨酸分解产物而言。亮氨酸把氨基转移给α-酮异己酸(α-ketoisocoproate),后者脱羧即为异戊酸(isovaleric acid)。异戊酸尿血症是由于异戊酸辅酶A(CoA)脱氢酶缺陷(图221-1)。两种病都是常染色体隐性遗传方式。枫糖尿症纯合子患者表现为支链α-酮酸脱氢酶(BCKD)多酶复合体活力失常(图221-2)。本病是由6个基因中的一个突变引起的,它们编码的6种不同蛋白,组成支链α-酮酸脱氢酶多酶复合体。已发现的突变范围很广,酶活力障碍轻重及由此所致临床症候也有很大不同(表221-1,图221-2)。

BCKD蛋白虽在线粒体作用,编码却在核基因组。在胞液中翻译后,即由其固有氨基端前导序列(leader sequences)和陪伴蛋白(chaperone proteins)引导到线粒体。以后即通过线粒体外膜和内膜,在线粒体基质中组装为多酶复合体。这6种蛋白是:(1)E1α和(2)E1β,产生二聚体$E1_{\alpha,\beta}$酶;(3)支链二氢硫辛酰胺酰基转移酶(dihydrolipoamide acyltransferase)(E2);(4)硫辛酰胺氧化还原酶(lipoamide oxidoreductase)(E3);(5)E1α-激酶;(6)E1α-磷酸酶(图221-2,表221-1)。

整个反应还涉及几种辅因子,包括硫胺焦磷酸(TP-P),与E2共价结合的硫辛酰胺,辅酶A,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)。很多病人应用过高剂量的硫胺[8 mg/(kg · d)]仍有效验。原因可能是这样的,即由于E1α上硫胺焦磷酸位点结合饱和,可使多酶复合体稳定,不致发生生物降解。而酶功能小有增加,即可使病人得到戏剧性改善,但他们仍须继续减少亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸的摄入。

### 诊断

典型MSUD患儿,出生时正常,但在新生儿阶段即喂养困难,呼吸急促。还可发生惊厥和去皮质强直

**表221-1**

**人类支链α-酮酸脱氢酶复合体的基因、蛋白和突变**

| 名称(功能) | 染色体基因座 | 基因大小(kb) | 成熟蛋白(kd) | 突变 |
|---|---|---|---|---|
| E1α(脱羧酶) | 19q13.3 | 55 | 46 | Y393N(无义突变) |
| E1β(稳定脱羧酶) | 6q1.4 | 100 | 38 | 11碱基对缺失(移码及过早终止〈STOP〉) |
| E2(酰基转移酶) | 1p31 | 68 | 46 | E163STOP,R183P(德系犹太人常见)<br>F215C(外显子和内含子插入及缺失) |
| E3(脱氢酶) | 7q22 | 20 | 50 | 累及其他底物特异性脱氢酶(α-酮戊二酸和丙酮酸) |
| E1α激酶(灭活) | 16p13.12 | 40 | 43 | 受肿瘤坏死基因抑制(癌症时可致恶液质) |
| E1α磷酸酶(激活) | ? | ? | ? | ? |

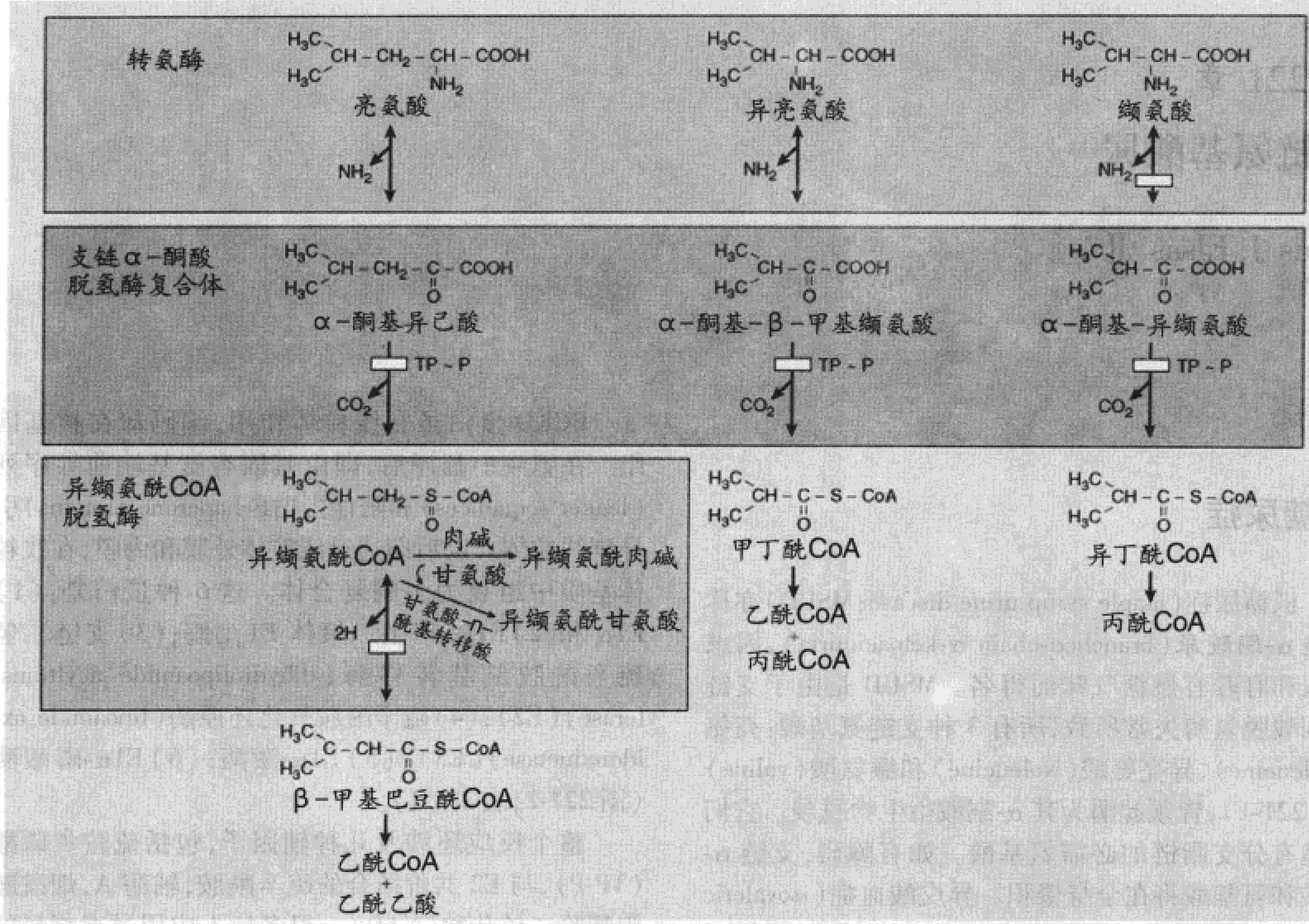



**图 221-1** 支链氨基酸分解途径。L-亮氨酸、L-异亮氨酸和 L-缬氨酸都转氨为其支链 α-酮酸。高缬氨酸血症时，缬氨酸转氨酶可有障碍。支链 α-酮酸由线粒体多酶复合体的支链 α-酮酸脱氢酶（BCKD）脱羧和转移酰基。BCKD 障碍引起枫糖尿症。此酶需以硫胺焦磷酸（TP≈P）为活性辅因子。异缬氨酸 CoA 脱氢酶障碍时，出现异缬氨酸血症。异缬氨酸 CoA 蓄积时，可以利用肉碱转移酶和甘氨酸-n-酰基转移酶进入备用途径。治疗异缬氨酸血症就是激活这些备用途径。

（decorticated rigidity），在新生儿筛检前，患婴即可夭亡或被严重损害。通过新生儿筛检，如能在生后 2 周内作出诊断和膳食调整，患儿不但能活下来，且可活至成年。

在群体普查中，MSUD 的发生率自 1:760（新生儿）（巴拉圭门诺尼特地区）至平均 185 000 名新生儿中 1 例（美国）。中东地区近亲婚配比美国多，此病发生也较多。病情较轻的非典型病例，新生儿筛检时可能疏漏，到儿童后期或成年初期以间歇性共济失调出现。故如病人发生与蛋白摄入有关的间歇性症状，耵聍闻之有甜香味，应想到此病的可能。患者尿中二硝基苯肼反应（dinitrophenylhydrazine reaction）阳性，如再发现血和尿中支链氨基酸和酮酸水平增高，即可确诊。酶缺陷可由白细胞和培育的真皮成纤维细胞发现，产前监测可做生化检查，已知特定突变者，可做 DNA 分析。但在拟作产前监护前，须先了解受累同胞的生化表型或基因型。

## 治疗

治疗目的是限制支链氨酸摄入，防止有神经毒性的支链 α-酮酸蓄积，还要通过高热量摄入，保持组合代谢的运行，限制亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸。支链氨基酸都是必需氨基酸，摄入量须足以支持新蛋白合成和正常生长，而又不致因反应阻滞而使毒性前体蓄积。为此需有称为**医用食品**的商品配方，满足这样的要求。婴儿和儿童早期，应提供过多热量，并按每日推荐许可量（RDA），保持限制性支链氨基酸的蛋白摄入，以利组合代谢的运行。临床根据生长和发育情况以及血浆氨基酸和尿中有机酸含量的生化分析，对治疗进行监护。由于天然蛋白中，亮氨酸残基比异亮氨酸和缬氨酸多，因此在由限制天然膳食蛋白以减低血中亮

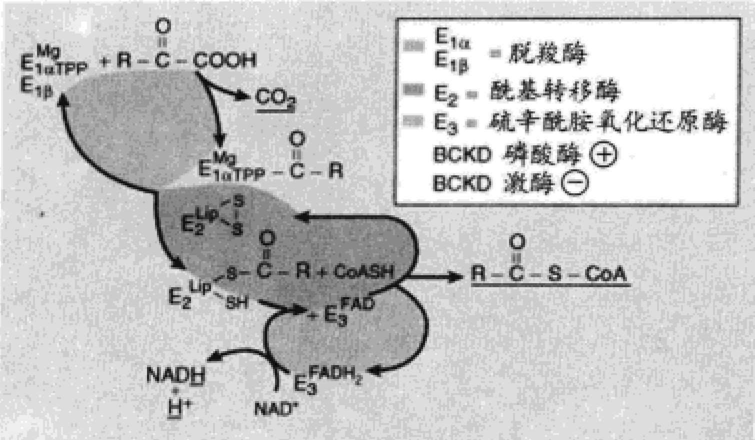



图 221-2 多酶复合体,支链 α-酮酸脱氢酶(BCKD)。至少有6种由核编码的蛋白,在线粒体内膜基质中组装。BCKD促使3种支链 α-酮酸脱羧和酰基转移,硫辛酸再氧化。蛋白 $E_{1\alpha}$ 和 $E_{1\beta}$ 脱羧酶则使之脱羧。$E_{1\alpha}$ 由 BCKD 磷酸酶脱磷酸化进行正面调节,而由 BCKD 激酶作负面调节。$E_2$ 转酰基酶转移 CoASH 以形成支链 CoA 衍生物。$E_2$ 所含硫辛酸在酰基转移过程中还原,而由 $E_3$ 黄素蛋白(flavoprotein)硫辛酰胺氧化还原酶(lipoamide oxidoreductase)再氧化。这个复杂过程如因基因突变而使 BCKD 组装、调节或功能受到影响,就可能发生槭糖尿病。

氨酸浓度时,注意不要对异亮氨酸和缬氨酸限制过甚。硫胺应用有效的病人,补充硫胺可以增加天然蛋白摄入量。慢性酸中毒可使卡尼汀(肉碱,carnitine)匮乏,故其血水平亦须监测,如有不足,应予补充。

## 异戊酸血症

异戊酸辅酶 A(isovaleryl CoA)是 BCKD 作用于 α-酮异己酸的产物(亮氨酸衍生物)。异戊酰 CoA 再在异戊酰 CoA 脱氢酶作用下,转化为 β-甲基巴豆酰 CoA(β-methylcrotonyl CoA)脱氢酶(图 221-1)。

异戊酰脱氢酶失常时,血和尿中异戊酸蓄积,产生一种类似腐败乳酪或汗脚的臭味。生后第1周症状即甚严重,表现如呕吐、酸中毒、低血糖、震颤、昏迷以至死亡。急性发作期间,白细胞减少、贫血、血小板减少和血氨增高。紧急治疗为剔除膳食中亮氨酸,静注、口服或结肠灌注甘氨酸[300 mg/(kg·d)],以另辟蹊径,排出非毒性加合物(adduct)异戊酰甘氨酸。肉碱[100 mg/(kg·d)]则可提供异戊酰肉碱的非毒性加合物(图 221-1)。两种加合物都由尿排出。紧急治疗时,亦须由糖类、脂肪和不含亮氨酸的蛋白提供过多热量,支持组合代谢。随着病人的成熟,发作渐少,发育亦可正常。“发作”是由于亮氨酸摄入过多、饥饿、感觉或其他原因分解造成的。此病的慢性间歇型发生较迟,病情较轻,现在还不能从酶的生化或分子水平或由基因分析与急性婴儿型病变作出鉴别。临床表现不同,可能是渐成性(epigenetic)环境影响引起的。

### 诊断

根据临床表现和伴随的气味即可疑及此症,确诊须由质谱法(mass spectroscopy)证明尿中异戊酸及其加合物增多。有些州以串联质谱法从干血筛检正常新生儿血中异戊酸。基因已被克隆到,序列及某些突变亦已鉴定。基因位于染色体 15q13,编码序列与短链和中链酰基脱氢酶(acyldehydrogenase)同源。

### 治疗

长期治疗为减少亮氨酸摄入。但与 MSUD 不同,正常情况下,缬氨酸和异亮氨酸都被分解,故作为必需氨基酸,须由膳食得到补偿。补充甘氨酸[90~100 mg/(kg·d)]和肉碱[30 mg/(kg·d)]也是长期膳食疗法的应有内容。如能防止新生儿时的急性不可逆性影响的发生,则无论婴儿型还是迟发型异戊酸血症,后果均佳。

## 推荐阅读

Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branchd-chain organic acidurias. Semin Neonatol, 2002, 7:65-74.
支链有机酸尿症的综述,讨论病理生理和清除毒性化合物及应用特定膳食与肉碱的治疗方法。
OMIM-Online Mendalian Inheritance in Man.
人类孟德尔遗传检索网站:http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omin/本文所述两种病变相关资料皆可由此检索。

(王贵才,郭景甫 译;曾汉英,刘骏,黄丽丽 校)

# 第 222 章

# 同型胱氨酸尿症

Bruce A. Barshop

## 定义

同型半胱氨酸(高半胱氨酸,homocysteine)是非蛋白氨基酸,当甲硫氨酸(蛋氨酸,methionine)在甲基化反应中(通过S-腺苷甲硫氨酸)充当供体时,同型半胱氨酸为其代谢的中间产物(图222-1)。此后去向,或再甲基化为甲硫氨酸,或经丝氨酸(serine)转硫(通过胱硫醚〈cystathionine〉)为半胱氨酸。同型胱氨酸尿症(homocystinuria)是由于转硫或再甲基化缺陷,致使同型半胱氨酸处置障碍而发生的。本病是由于尿中二硫化物同型高胱氨酸的经典性发现而得此通名。以游离硫氢基(巯基)形式出现的同型高半胱氨酸,在血中位数量较少;硫氢与二硫形式的混合体,则称总同型(半)胱氨酸。血中界定性改变为同型高(半)胱氨酸血症(hyperhomocyst〈e〉inemia),其中10%为游离同型半胱氨酸,90%为蛋白结合性和可溶性二硫化物(同型胱氨酸,半胱氨酸-SS-同型半胱氨酸等)。

## 病因

经典型同型胱氨酸尿症是由于胱硫醚β-合酶缺乏,致使转硫作用减低而发生高甲硫氨酸血症性高同型(半)胱氨酸血症(hypermethiovninemic hyperhomocyst〈e〉inemia)。再甲基化缺陷亦可发生同型胱氨酸尿症,如亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase)缺乏或甲硫氨酸合酶的甲钴胺辅因子发送、生成或利用失常时。再甲基化缺陷时,血中同型(半)胱氨酸水平增高,而甲硫氨酸水平正常或减低。所有这些病变都以常染色体隐性方式遗传(表222-1)。

## 发生率和流行率

根据新生儿筛检资料,估计胱硫醚β-合酶缺乏的最低发生率为每6万~3万名出生活婴中约有1例,普查结果因群体和所用方法而异。欧洲发生率估计为1:40 000,相当于携带者(杂合子)频率约为1%。重度同型半胱氨酸再甲基化缺陷似不到1:500 000,而再甲基化部分缺陷的发生率似远高于此,临床上似与血栓形成性病变的发生有关;在一些血管闭塞性疾病的病例报道中,有此酶缺乏迹象的达15%~30%。

## 发生机制

同型半胱氨酸能影响与血栓形成有关的血管内

表 222-1

同型胱氨酸尿症有关的遗传缺陷

| 功能缺陷 | 通名 | 酶缺陷 | 染色体座 |
|---|---|---|---|
| 转硫 | "经典性"同型胱氨酸尿 | 胱硫醚β-合酶 | 22q22.3 |
| 再甲基化 | 叶酸依赖性同型胱氨酸尿 | 亚甲基四氢叶酸还原酶 | 1p36.3 |
| | Cbl G | 甲硫氨酸合酶(甲基转移酶) | 1q43 |
| | Cbl E | 甲基转移酶还原酶 | 5p15.2-p15.3 |
| 钴胺转运 | TC-Ⅱ | 转钴胺素B | 22q11-q13.1 |
| | Cbl F | 溶酶体维生素 $B_{12}$ 移位酶 | — |
| 钴胺还原酶 | Cbl C,Cbl D | 未知 | — |

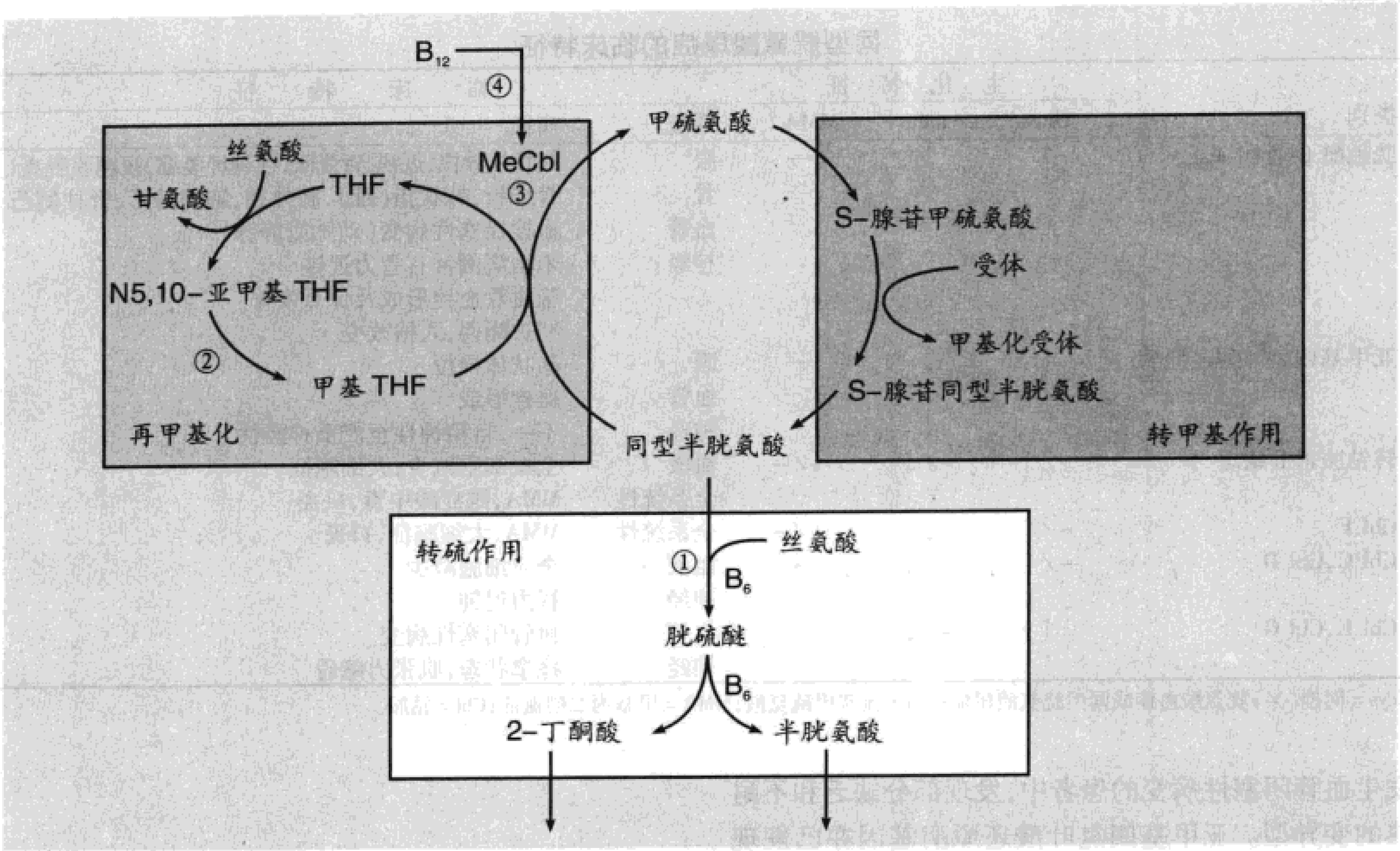



**图222-1** 同型半胱氨酸代谢途径。注意转甲基、再甲基化和转硫作用。代谢步骤的数字是:(1)胱硫醚β-合酶;(2)亚甲基四氢叶酸还原酶;(3)甲硫氨酸合酶和甲基转移酶还原酶;(4)钴胺吸收、分布和还原系统。THF=四氢叶酸;MeCbl=甲钴胺;$B_{12}$=氰钴胺/羟钴胺;$B_6$=吡哆醇。

皮、血小板和凝血因子。情况正常的病人可因血中同型半胱氨酸浓度增高而使内皮功能暂时失常,而在与同型半胱氨酸促氧化作用相关的实验系统中,则有促使炎症介质活化的迹象,但这些情况是否也与人类有关,仍有一定争议。同型胱氨酸尿症相关的骨和眼征,可能是结缔组织蛋白的饰变(modification)引起的。这些作用可能与原纤蛋白(fibrillin)有关,后者是骨膜和软骨膜基质的组分,也是眼晶状体小带纤维(zonular fibers)的主要成分,这是一种以半胱氨酸含量丰厚而著称的蛋白。半胱氨酸限制及同型半胱氨酸化都能影响原纤蛋白的结构,引起同型胱氨酸尿症特征,它与原纤蛋白突变亦有关(Marfan综合征)。同型半胱氨酸对神经系统的影响,主要可能由于它对*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体的激发作用,但与它对脑血管的影响可能也有关。

## 临床表现

胱硫醚β-合酶缺乏的影响是多方面的,包括眼、骨、中枢神经和血管系统等(表222-2)。眼和骨骼系统的改变与Marfan综合征相似。眼晶状体非创伤性脱位可能是初起症候。有些骨骼系统的改变,几见于一切未治患者。约1/3~3/4未治患者有轻至中度智力迟钝,脑血管血栓形成可能与神经症候的发生有关。未治病人终生都有发生血栓栓塞的危险,也是其死亡的主要病因。患者有生之年,任何时候(包括婴儿期)都可能发生动脉或静脉的大、小血管闭塞。以酶的辅因子吡哆醇治疗,约近半数病例可望收效,特别是残余酶活力较高,还能以免疫学方法检出酶活力的病人。杂合子血中同型半胱氨酸浓度可能中度增高,特别是在甲硫氨酸负荷之后,杂合子发生血管闭塞性病变的风险也稍高。虽然对杂合子结局的专项研究,在血管并发症发生增多上未能作出正式证明,但是大量研究却发现:发生各种血管闭塞性并发症的患者中,血中同型(半)胱氨酸浓度或成纤维细胞胱硫醚β-合酶活力降至杂合子范围的人数相对为多。

亚甲基四氢叶酸还原酶缺乏,也有为数不多的病例报道,表现为神经系统症状、血栓形成和晶状体脱位,但骨无明显改变。还从其他方面表现正常而过早

表 222-2

同型胱氨酸尿症的临床特征

| 类别 | 生化特征 | | | 临床特征 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Hcys | met | MMA | 系统 | 病征 |
| 胱硫醚 β-合酶缺乏 | ↑ | ↑ | — | 眼 | 晶状体异位，近视，青光眼，视神经萎缩，视网膜脱离 |
| | | | | 骨 | 骨细长，蛛状指(趾)，膝外翻，胸部畸形，脊柱侧凸 |
| | | | | 血管 | 血栓栓塞性病变(动脉或静脉) |
| | | | | 神经 | 未治病例常有智力迟钝 |
| | | | | | 脑血管血栓形成及惊厥发作 |
| | | | | | 精神障碍，人格改变 |
| 亚甲基四氢叶酸还原酶 | ↑ | ↓ | — | 眼 | 晶状体异位 |
| | | | | 血管 | 血栓形成 |
| | | | | 神经 | 不一，自精神性至严重神经性 |
| 转钴胺素Ⅱ缺乏 | -/↑ | -/↓ | +/- | 血液 | 全血细胞减少，大细胞征 |
| | | | | 全系统性 | MMA，酮症酸中毒，口炎 |
| Cbl F | -/↑ | ? | +/- | 全系统性 | MMA，大细胞征，口炎 |
| Cbl C，Cbl D | -/↑ | -/↓ | + | 血液 | 全血细胞减少 |
| | | | | 神经 | 智力迟钝 |
| Cbl E，Cbl G | ↑ | -/↓ | - | 血管 | 血管闭塞性病变 |
| | | | | 神经 | 痉挛状态，肌张力障碍 |

Hcys＝同型(半)胱氨酸血症或同型胱氨酸尿症；met＝血浆甲硫氨酸；MMA＝甲基丙二酸血症；Cbl＝钴胺。

发生血管闭塞性病变的患者中，发现部分缺乏和不耐热的变异型。亚甲基四氢叶酸还原酶基因亦已发现多态性，并与脊椎闭合缺陷有关，现知这类病变也受叶酸影响。钴胺代谢紊乱一般见于儿童早年，患者有神经系统症状和巨幼红细胞性贫血，有些尚有甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia)。

## 诊断

硝普钠(sodium nitroprusside)定性检查，虽在生化遗传学早期帮助发现了同型胱氨酸尿症，但此试验既不敏感，特异性亦差。由于蛋白结合度高，因此以常规方法检测血浆氨基酸，也未必能发现同型半胱氨酸，而尿中由于蛋白浓度较低，故常规氨基酸分析收效更佳，因此才有“同型胱氨酸尿症”的通名。更好的诊断方法是测定同型(半)胱氨酸总量，血浆先以还原剂处理，使结合的同型半胱氨酸释出，再剔除蛋白。血浆氨基酸显示的转硫或再甲基化缺陷，决定于高甲硫氨酸血症之有无(表 222-2)。尿中检出甲基丙二酸以及维生素 $B_{12}$ 和叶酸，有助于再甲基化缺陷的临床诊断。血浆总(半)胱氨酸量正常可达 15 μmol/L，口服甲硫氨酸负荷 2～4 小时后，还可增高 50%以上。常规甲硫氨酸负荷(100 mg/kg)可以鉴定部分缺陷，后者亦可使血管病的易感性增加。

## 治疗

胱硫醚 β-合酶缺乏，以辅因子吡哆醇治疗约半数病例有效，剂量 100～500 mg/d 皆有收效的报道。更高剂量则须慎用，因有发生末梢神经病的风险。血和尿中游离同型半胱氨酸虽可因吡哆醇而消失，证实吡哆醇确有效验，但如测定同型(半)胱氨酸总量，则可发现作用一般是很不完全的。甜菜碱(betaine)(*N*,*N*,*N*－三甲基甘氨酸)近来亦有商品供应，通过另途再甲基化，可使同型半胱氨酸减低。本品一般日量6 g，分次服用，但也有服用更大剂量的。这对吡哆醇治疗无效病例，尤为重要，但吡哆醇治疗有效者，亦可以此辅助治疗。维生素治疗无效的病例，应制定特异食谱，限制甲硫氨酸，补充半胱氨酸。叶酸治疗再甲基化缺陷亦可收效，各型胱氨酸尿皆可普遍施用(每日 10～20 mg)。维生素 $B_{12}$ 制剂对钴胺代谢紊乱可能收到起死回生的疗效，但对最常见的钴胺 C/D 缺陷的疗效一般也是不完全的。初用量一般每日 1000 μg，羟钴胺可能比氰钴胺更为有效。要采取措施减少血栓形成，如服用小剂量阿司匹林或双嘧达莫(dipyridamole)，并应戒烟，勿用口服避孕剂。氧化亚氮(笑气)亦属相对禁忌，因能抑制甲硫氨酸合酶。手术虽有很大风险，但只要注意水合和凝血状态，仍可安全进行。

## 预后

胱硫醚β-合酶缺乏者，吡哆醇疗效一般与残余酶活性相关，治疗收效者残余酶活力较高，故无论治疗与否预后都比无效者为佳。治疗收效，骨、眼、血管和神经等方面风险都可减低。一项大规模结局研究指出：未能早期实施治疗者，无效组的智商(IQ)中位数为57，有效组为78。早期治疗下，吡哆醇无效病人的IQ中位数亦可接近正常，而吡哆醇有效组的智力发育预后极佳，但同型(半)胱氨酸总量增高一般还会持续存在，发生血管并发症的风险可能也会有所增加。

## 推荐阅读


Jacobsen DW. Hyperhomocysteinemia and oxidative stress: Time for a reality check? Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20: 1182 - 1184..

有关氧化应激与同型半胱氨酸关系理论的全面探讨。

Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transulfuration. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, vol 2. New York: McGraw-Hill, 2001, pp 2007 - 2056.

名著《遗传病的代谢和分子基础》中有关硫转移异常的综述。

Yap S. Classical homocystinuria: Vascular risk and its prevention. J Inherit Metab Dis, 2003, 26: 259 - 265.

经典性同型胱氨酸尿症的血管风险及其预防，本文强调50%以上病例30岁前都会发生血管事件。

Yap S, Boers GH, Wilcken B, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: A multicenter observational study. Arterioscler Thromb Vasc Biolm, 2001, 21: 2080 - 2085.

多中心观察证明长期治疗可使胱硫醚β-合酶缺乏所致同型胱氨酸尿症病人的血管病减少，但观察所设生化对照不够完善。


(王贤才，郭景甫 译；曾汉英，陈义明，黄丽丽 校)

# 第 223 章
# 卟啉病

Karl E. Anderson

卟啉病(紫质病,porhyrias)是血红素(heme)生物合成途径上特异酶缺乏引起的病变,临床出现时,伴有血红素通路中间产物的大量聚集。多数卟啉病都是遗传性的,但其他因素在决定病情轻重上也有重要作用。卟啉病比大多数代谢病更易在成人中发生,表现症状的也以成人为多,可能被临床很多专业的医生所发现。3 种最常见的卟啉病相互差异很大,处理上也大相径庭。

## 血红素生物合成途径和卟啉病

这条重要途径上的所有 8 种酶的基因(图 223-1)都已完成测序,在染色体上的位置亦已确定(表 223-1)。第一种酶即 δ-氨基乙酰丙酸(ALA)合酶(δ-aminolevulinic acid synthase)的红细胞系特异形式的突变,已从 X 连锁铁粒幼红细胞贫血(siderblastic anemia)病人中发现。其他 7 种酶的基因突变,也已在卟啉病中发现(这些病变的缩写见表 223-1)。这些疾病在分子水平都是异质性的,因此任何特定类型卟啉病的非相关家族,突变常不相同。

血红素在骨髓和肝中合成最多,主要是分别用于血红蛋白和细胞色素 P-450 酶的制造。肝内血红素的生物合成,主要由 ALA 合酶调节,此酶是限速酶,并接受细胞游离血红素含量的敏锐反馈。诱导 P-450 酶的药物和类固醇,对肝 ALA 合酶也有诱导作用。还有其他途径的酶以及细胞对铁的摄取,对红细胞内血红素的合成也有重要作用。

血红素途径的中间产物(图 223-1)大多都被保留下来,只有少量排出。正常以 ALA 胆色素原(卟胆原)(porphobilinogen;PBG)排出的量,远大于卟啉。卟啉原(porphyrinogen)(六氢卟啉,hexahydroporphyrin)在细胞外自行氧化,主要以卟啉排出。ALA、PBG 和卟啉原皆无色、无荧光。卟啉接触长波紫外线时即有荧光,略呈红色。ALA、PBG、尿卟啉(uroporphyrin)以及七羧、六羧、五羧卟啉等,主要由尿排出;粪卟啉(coproporphyrin,四羧卟啉)由尿和胆汁排出;副卟啉(harderoporphyrin,三羧卟啉)和原卟啉(protoporphyrin,二羧卟啉)由胆汁和粪便排出。

## 分类

人类卟啉病最好按其特定酶缺陷来分类。按临床表现所作的分类也很实用(表 223-1)。急性卟啉病的特征是有神经效应。皮肤卟啉病时的**光敏性**(photosensitivity)是由于卟啉被长波紫外线(UVB)激活,产生氧自由基(oxygen radicals)而伤及皮肤。传统上卟啉病也被分为红细胞生成型和肝型,这是根据骨髓或肝中血红素途径的中间产物生成过多来分类的。

任何内科医师都可能接触到 3 种最常见类型的卟啉病。它们无论在临床主要表现还是加剧因素、重要诊断试验和有效治疗等方面,都有很大差异(表 223-2)。由于临床特征差异如此之大,因此从一种卟啉病观察到的特征,不能用于其他卟啉病。但是另一方面,也有两种类型是这些卟啉病的原型(表 223-2),它们有些重要表现与其他次常见卟啉病相同,应在各型卟啉病中作一简要提示。

## δ-氨基乙酰丙酸脱水酶缺乏性卟啉病

这是一种极为罕见的常染色体隐性遗传病,患者的 δ-氨基乙酰丙酸(ALA)脱水酶(dehydratase)活力大为减低(仅为正常活力的 1% ~2%)。症状与急性间歇性卟啉病(acute inter-mittent porphyria;AIP)相似,

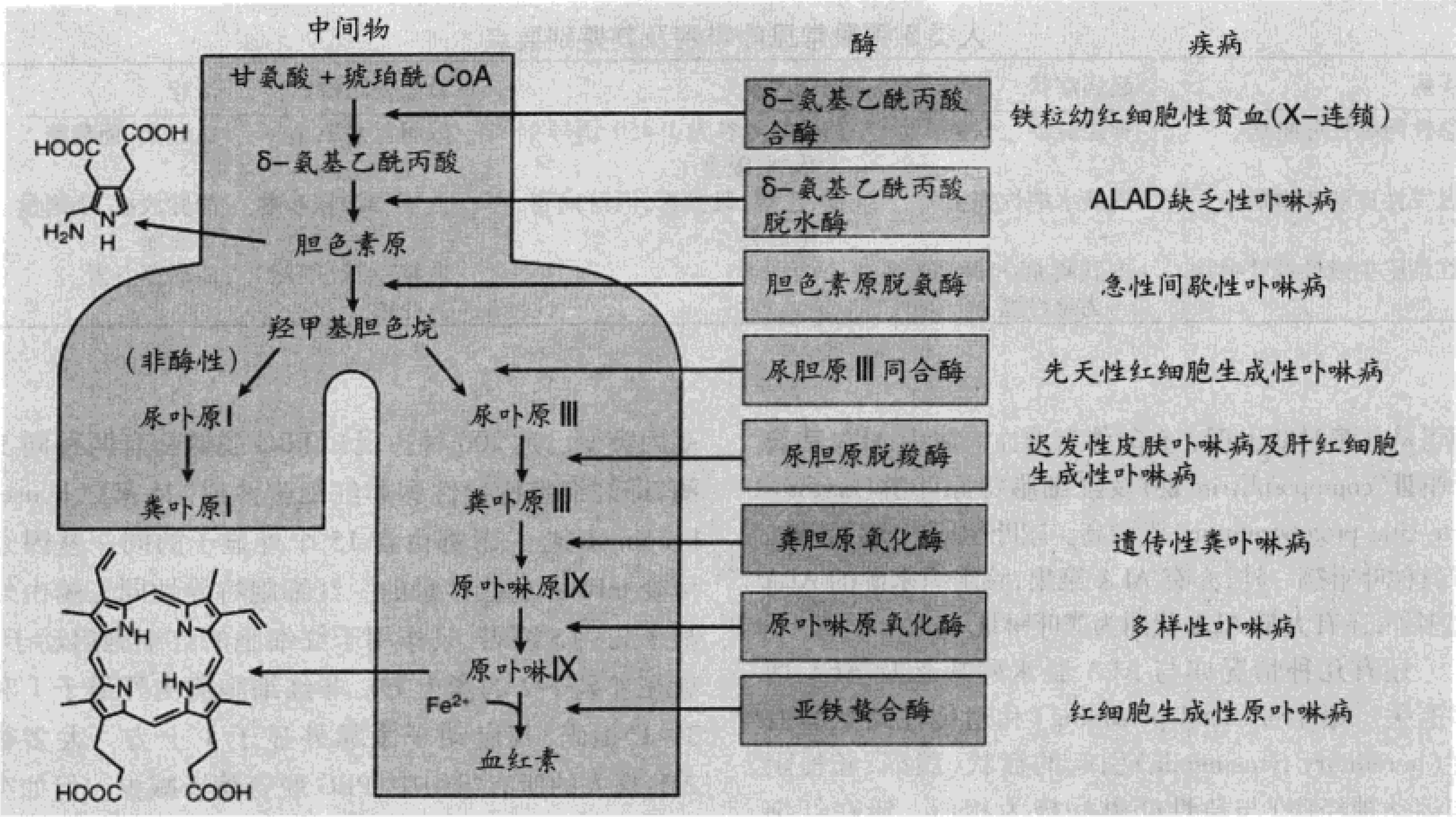



**图223-1**　血红素生物合成的中间产物和酶，以及与特定酶缺乏有关的主要卟啉代谢病。最初和最后3种酶是线粒体酶，其他四酶是胞液中酶。血红素是由甘氨酸和琥珀酰辅酶A(CoA)合成的。中间产物包括δ-氨基乙酰丙酸(ALA)(一种专用于血红素合成的氨基酸)、胆色素原(一种吡咯)和羟甲基胆色烷(一种线性四吡咯)。尿卟原Ⅲ同合酶促使羟甲基胆色烷闭合，一个吡咯倒转，形成卟啉大环，即尿卟原Ⅲ(非酶闭合时该吡咯不倒转，生成的是尿卟原Ⅰ，其代谢不能逾越粪卟原Ⅰ)。以下二酶是使尿卟原Ⅲ的8条侧链中6条脱羧，先后生出七、六、五羧卟啉原、粪卟原Ⅲ、三羧卟啉原和原卟啉原Ⅸ。最后两种酶促使原卟啉原Ⅸ氧化为原卟啉Ⅸ，并在卟啉大环中插入亚铁，生成血红素(铁原卟啉Ⅸ)。除原卟啉Ⅸ外，所有卟啉中间产物都以还原形式(六氢卟啉或卟啉原)存在。两种中间产物的化学结构，图中亦有表示。ALAD＝δ-氨基乙酰丙酸脱水酶。

**表223-1**

**血红素生物合成途径酶及其缺乏所致病变的分类与遗传方式***

| 酶 | 染色体位置 | 疾病 | 遗传 | 卟啉病分类 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 肝 | 红细胞 | 急性 | 皮肤 |
| ALA合酶 | | | | | | | |
| 　红细胞性 | Xp11.21 | 铁粒幼红细胞性贫血 | X连锁隐性 | | | | |
| 　非红细胞性 | 3p21 | 未知 | | | | | |
| ALA脱水酶 | 9q34 | δ-ALA脱水酶缺乏性卟啉病(ADP) | 常染色体隐性 | X? | | X | |
| 胆色素原脱氨酶† | 11q24.1→q24.2 | 急性间发性卟啉病(AIP) | 常染色体显性 | X | | X | |
| 尿卟原Ⅲ同合酶 | 10q25.2→q26.3 | 先天性红细胞生成性卟啉病(CEP) | 常染色体隐性 | | X | | X |
| 尿卟原脱羧酶 | 1p34 | 迟发性皮肤卟啉病‡(PCT) | 常染色体显性 | X | | | X |
| | | 肝性红细胞生成性卟啉病(HEP) | 常染色体隐性 | X | X | | X |
| 粪卟原氧化酶 | 3q12 | 遗传性粪卟啉病(HCP) | 常染色体显性 | X | | X | X |
| 原卟啉原氧化酶 | 1q22或23 | 多样性(混合性)卟啉病 | 常染色体显性 | X | | X | X |
| 亚铁螯合酶 | 18q21.3或22 | 红细胞生成性原卟啉病(EPP) | 常染色体显性 | | X | | X |

*最精密的分类是根据特定酶缺乏的分类。其他根据血红素生物合成途径中间产物生成过多的主要组织部位(肝性还是红细胞生成性)和主要症状类型(急性皮肤内脏性还是皮肤性)的分类虽甚实用，但不够精确，也无相互排除作用。

†此酶亦称羟甲基胆色烷合酶，旧称尿卟原Ⅰ合酶。

‡遗传性尿卟原脱羧酶缺乏也是家族性(Ⅱ型)病变的部分原因。

**表 223-2**

**人类 3 种最常见卟啉病及其鉴别要点**

| 疾病 | 起病症状 | 加剧因素 | 最重要筛检试验 | 治疗 |
|---|---|---|---|---|
| 急性间歇性卟啉病 | 神经脏器(急性) | 药物(大多为 P-450 诱导剂),孕酮,限食 | 尿胆色素原 | 血红素,葡萄糖 |
| 迟发性皮肤卟啉病 | 皮肤水疱性损害 | 铁,乙醇,雌激素,丙肝病毒,卤化烃类 | 血浆(或)尿卟啉 | 静脉放血,小剂量氯喹 |
| 红细胞生成性原卟啉病 | 皮肤疼痛和肿胀(多为急性型) | | 血浆(或红细胞)卟啉 | β-胡萝卜素 |

但可从儿童时期出现。有时伴有溶血。尿中 ALA 和粪卟啉Ⅲ(coproporphyrin Ⅲ)及红细胞锌原卟啉(erythrocyte zinc protoporphyrin)皆增高。尿卟胆原(PBG)正常。像其他卟啉病一样,亦有 ALA 聚集,除组织来源的 ALA 增多外,还有大量 ALA 代谢为粪卟啉Ⅲ。

还有几种情况亦与 ALA 脱水酶缺乏及 ALA 增多有关。铅中毒(lead poisoning)和遗传性酪氨酸血症(hereditary tyrosinemia)引起的症状(腹痛、肠梗阻和运动神经病)与急性卟啉病极为相似。铅在红细胞中浓集。体外试验二硫苏糖醇(dithiothreitol)可使铅中毒时的红细胞 ALA 脱水酶缺乏恢复正常。红细胞原卟啉和尿中粪卟啉皆增高。遗传性酪氨酸血症时,延胡索酰乙酰乙酸酶(fumarylacetoacetase)缺乏,致使琥珀酰丙酮(2,3-二氧庚酸)聚集。因与 ALA 在结构上相似,故对 ALA 脱水酶为强抑制剂。其他重金属或接触苯乙烯(styrene),亦能抑制 ALA 脱水酶。

## 急性间歇性卟啉病

急性间歇性卟啉病(AIP)为常染色体显性遗传病,系 PBG 脱氨酶减少约 50% 所致。遗传到突变基因的人,皆有此酶缺乏,缺乏情况一直保持稳定。但 PBG 脱氨酶缺乏者大多皆无症状。

### 流行率

AIP 见于所有种族。流行率多数国家皆无精确统计,但可能以北欧最多(每 10 万人口中约 5 例)。

### 病因和发病机制

已从不相关 AIP 谱系中,鉴定到的 PBG 脱氨酶基因突变已达 200 种。现知 PBG 脱氨酶有两种同工酶,即红细胞特异性和非红细胞性或“持家”(housekeeping)型,二者都由含 15 个外显子的同一基因经可变 mRNA 剪接转录的。红细胞特异性同工酶由外显子 2～15 编码,只作用于红细胞的红细胞启动子,就在外显子 2 的紧上方。非红细胞酶由外显子 1 和 3～15编码,其启动子紧靠外显子 1 上方。大多数 AIP 病人的所有组织中,PBG 脱氨酶皆减少。但如突变发生在外显子 1 或附近,则只有非红细胞同工酶缺乏。因此此型突变者非红细胞组织中酶活力缺乏,而红细胞内酶活力则仍正常。杂合子 AIP 极为罕见。

临床隐性 AIP 病人,ALA 和 PBG 水平大多正常,肝细胞色素 P-450 含量似亦正常,说明 PBG 脱氨酶部分缺乏本身,不致使肝内血红素合成受到很大影响,或使 ALA 合酶受到诱导。但如因药物、激素或营养因素使肝血红素的需求增加,酶缺乏就会使血红素合成受到限制,故肝 ALA 合酶诱导增加,肝内 ALA 和 PBG 聚集,血浆和尿中含量增多。卟啉增多来自 PBG(非酶途径)或来自进入肝外其他组织的 ALA(酶作用)。

对 AIP 有害的药物,大多能诱导肝 ALA 合酶和细胞色素 P-450 酶。但有些药物如磺胺抗生素何以有害,内中机制现仍未详。减少热量和糖类摄入,可使动物 ALA 合酶诱导增强,对 AIP 病人则可使 ALA 和 PBG 增加,诱发症状。应用糖类可使肝 ALA 合酶和 P-450 酶减少。

AIP 时的神经损害机制尚未肯定。伴有 ALA 增加的卟啉病和相关病变时,也有类似神经症候。ALA 结构与 γ-氨基丁酸(GABA)相似,故可与 GABA 受体相互作用。但 ALA 和血红素生物合成中其他产物的神经毒性,尚无令人信服的证据。也可能是神经组织中血红素缺乏致使神经系统功能失常。

## 临床表现

青春期前很少发生症状,整个成年期间,复发亦极罕见。发作一般持续数日以上,常需住院,以后完全康复。腹痛是最常见的症状,常为持续性,局限性差,但可为痉挛性痛。心动过速、高血压、不安、细微震颤和大量出汗等,可能为交感神经活动亢进所致。其他症状如恶心呕吐、便秘以及肢体、头颈和胸部疼痛,肌肉软弱无力,感觉缺失等。肠鸣减弱和腹胀等麻痹性肠梗阻症状常见。但也有以肠鸣亢进和腹泻出现的。由于腹部症状是神经性而非炎症性,故压痛、发热和白细胞增多等一般皆无。尿痛、排尿困难及膀胱功能失常者有之。同一病人复发时症状常相似。

AIP时的末梢神经病主要为运动性,系轴索变性所致,不是所有急性发作的病人都会发生,即使是腹部症状甚重的病人。个别病人的神经病可与腹部症状分离。软弱症状始发于近端肌群最为常见(常须细致检查才能发现),上肢又比下肢为多。它可以是不对称和局灶性的。早期腱反射改变甚微或为活跃,但晚期神经病时常为减低或消失。脑神经和感觉神经亦可受累。发展至呼吸和延髓麻痹以致死亡者亦罕有之,除非卟啉病未被发现,有害药物仍在应用,未作适当治疗。猝死也是可能的,估计是心律失常所致。

中枢神经系统亦可受累。焦虑、失眠、抑郁、定向障碍、幻觉、妄想等,急性发作时可能更为加剧,据此可能提示精神障碍或癔症。惊厥发作亦可作为AIP的急性神经症候而出现,原因为低钠血症,或为与卟啉病无关的病因,而低钠血症则可能由于下丘脑受累和抗利尿激素分泌失当,或因呕吐、腹泻及进食不足,或为肾源性钠流失过多所致。

持续治疗数日后,发作可能迅速消失,腹痛可在数小时内消失,轻瘫恢复亦不出数日。月经周期的黄体期发作者,常于行经开始时消失。甚至晚期神经病亦有恢复可能。疼痛、抑郁和其他症状有时亦可转为慢性。

AIP病人常有慢性肝改变,发生肝细胞癌的风险也增高(与乙型或丙型肝炎显然无关)。AIP还可引起慢性高血压,并可伴有肾功能障碍。以上伴随病变的发生机制仍不详。

## 诱发因素

识别诱发因素,是处理此病的重要环节。内源性类固醇激素、药物和营养改变也许是最重要的。AIP的特征是青春期前很少出现症状和ALA、PBG过多,妇女发生临床征象的较多,有些是在月经前发生,并可因性腺类固醇激素的应用而加剧。有些病人5β-羟类固醇代谢物相对增多,而这是肝ALA合酶的强烈诱导剂。有些妇女苦于一再遭遇周期性复发,经查是在孕酮水平最高时发生的。孕酮及其代谢物都是ALA合酶的强烈诱导剂,而雌激素则否。但对妊娠一般仍能耐受良好,尽管此时孕酮水平甚高。有些妇女

**表223-3**

**对急性间歇性卟啉病、多样性卟啉病、遗传性粪卟啉病可能为安全或不安全的药物**

| 不安全 | 安全 |
|---|---|
| 血管紧张素转化酶抑制剂(特别是依那普利) | 麻醉性镇痛剂 |
| 乙醇 | 阿司匹林 |
| 巴比妥酸盐* | 对乙酰氨基酚 |
| 钙通道阻滞剂(特别是硝苯地平) | 吩噻嗪类 |
| 磺胺抗生素* | 青霉素类 |
| 甲丙氨酯(可能包括美布氨酯*、泰巴氨酯*) | 链霉素 |
| 卡立普多* | 糖皮质激素 |
| 格鲁米特* | 溴化物 |
| 甲乙哌酮 | 加巴喷丁 |
| 乙氯维诺* | 胰岛素 |
| 苯妥英* | 阿托品 |
| 美芬妥英 | 西米替丁 |
| 琥酰胺类(乙琥胺,甲胺) | 雷尼替丁*† |
| 卡马西平* | 红细胞生成素*† |
| 氯硝西泮 | ? 雌激素*‡ |
| 扑米酮* | 乙酰唑胺 |
| 丙戊酮* | 别嘌呤醇 |
| 吡唑酮类(氨基比林、安替比林) | 阿米洛利 |
| 灰黄霉素* | 庆大霉素 |
| 麦角类 | 氧氟沙星 |
| 甲氧氯普胺* | 四环素 |
| 利福平* | |
| 吡嗪酰胺* | |
| 双氯芬酸(可能包括其他NSAID*) | |
| 孕酮及合成孕激素* | |
| 达那唑* | |

NSAID=非类固醇抗炎药。

*在美国标签中卟啉病被列为禁忌证、警示、慎用或有不良反应的药物,此处列为不安全药物,但标签上未作此说明,并不表明风险较低。

†虽然在美国药品标签上为卟啉病慎用,但在其他情况下这些药物仍被认为是安全的。

‡没有什么证据表明单独雌激素对急性卟啉病有何损害作用。它们被认为有害,主要来自雌激素-孕激素合剂的应用经验,还由于它们能使迟发性皮肤卟啉病加剧。

则在妊娠期间更易发作，也许部分是由于妊娠剧吐(hyperemesis gravidarum)和热量摄入减少所致。

药物仍不失为AIP发作的重要诱因。巴比妥盐和磺胺药为害最烈，但巴比妥盐的临床应用现已大致为苯氮䓬类(benzodiazepines)取代，而后者的有害作用较轻。已知对急性卟啉病有害或安全可用的主要药物，收录如表223-3。但现在已发表资料对多数药物来说，还不足以划分为肯定有害或安全可用类。有些药物可使迟发性皮肤卟啉病(PCT)加剧，而对急性卟啉病则否(见下文)。在用药方面，可向熟悉卟啉病的医疗中心请教。

热量摄入减少(一般是为减肥)是常见的发作原因。间发感染、大手术和其他情况也能诱导发作。吸烟时，烟中所含化学物质能诱导肝内血红素合成，从而引起发作。发作几乎都是两种以上因素以累加方式作用引起的。也许正是由于这些原因，所以：(1)药物虽能使成人发作，但却很少有使PBG脱氨酶缺乏的儿童发作的报告；(2)抗惊厥剂对某些PBG脱氨酶缺乏者并无诱导发作的作用；(3)巴比妥类麻醉剂如用药前已有症状，则用药后常使卟啉病更为加剧。

## 诊断和鉴别诊断

AIP和其他卟啉病都不常见，症状亦无特异性，体检所见甚少。因此诊断上须对此症有高度警觉。确诊须以定量方法证实尿中PBG排出明显增多(见后文实验室检查方法的讨论)。急性发作时，PBG排出量一般在50～200 mg/d(参照范围0～4 mg/d)，ALA排出量为20～100 mg/d(参照范围0～7mg/d)。这样的增加，实际上即可确诊AIP、多样性(混合性)卟啉病(VP)及遗传性粪卟啉病(HCP)。临床症状好转时，ALA和PBG排出常减少。特别是在血红素治疗后，减少尤为戏剧性(但也是暂时性的)。有过一次发作后，ALA和PBG就很难减低到一直保持正常的水平，除非是在长期潜伏期后。HCP和VP时，尿中ALA和PBG增加可能不像AIP那样突出，减低到正常水平也更快。粪中卟啉含量一般正常或仅微增，据此可对AIP与HCP、VP作出鉴别。尿中尿卟啉和粪卟啉以及红细胞原卟啉皆可增加，但这些改变皆无特异性。

PBG脱氨酶减低(测定红细胞中含量最方便)可以确诊AIP。但是正像此前所述，有些PBG脱氨酶基因突变，只使非红细胞酶活力减低。加之红细胞PBG脱氨酶的正常范围又很大(可达3倍)，故与AIP范围稍有重合，如再发生可使红细胞生成增多的情况，还会增高。HCP和VP时此酶亦不减低，这也是怀疑急性卟啉病时必须郑重考虑的。因此，测定红细胞PBG脱氨酶对急性病患者意义不大。但是另一方面，已知AIP病人测定此酶，对谱系分析意义甚大，如果先证者(propositus)已肯定此酶活力甚低的话。在对家族成员进行筛检时，尿中PBG亦须测定。AIP的出生前诊断也是可能的，但实罕有必要，因为大多数PBG脱氨酶缺乏者的预后都很好。

没有一种单项实验室检查，可以充分排除AIP、HCP和VP。但是尿PBG定量正常，几乎即可排除AIP，也是否定当前症状系HCP和VP所致的有力证据。通过甘氨酸负荷或利用苯巴比妥促使ALA和PBG增多的诊断方法，不无危险，也不能赖此确诊。

## 治疗

急性发作一般皆须住院，以处理剧痛和恶心呕吐，静脉注射葡萄糖和血红素。住院也便于对神经系统并发症、电解质紊乱和营养状况的观察，检查诱发因素。对症疗法包括麻醉性镇痛剂和小至中量吩噻嗪类药物，前者一般用于腹痛，后者则用于恶心呕吐、焦虑不安等症状。失眠可用水合氯醛(chloral hydrate)，如需用弱安定剂，地西泮(diazepam)似属安全。膀胱充胀可插管导尿。恢复后很少尚须吩噻嗪持续治疗。

血红素和糖负荷属特异治疗，因为它们能抑制肝ALA合酶，缓解ALA和PBG的生成过多。对此血红素疗法尤具宏效，应及早投予，但须先由尿PBG测定明显增多，使卟啉病发作的诊断确切无疑。血红素治疗后诊断即较困难，因其至少可使ALA和PBG暂时恢复正常。

血红素规范疗法是3 mg/kg静脉输注每日1次共4日。如治疗开始早，很少需要更长疗程。治疗推迟，神经元损害已较晚期时，疗效即较差，恢复也较缓。血红素对慢性AIP症状无效。美国有一种低压冻干正铁血红素(羟基血红素)制剂(lyophilized hematin 〈hydroxyheme〉 preparation)，厂家建议以无菌水配制应用。但此药不稳定，降解产物贴附于内皮细胞、血小板和凝血因子，产生暂时性抗凝作用，还可使输注处发生静脉炎。如以人类白蛋白配制，则可使正

铁血红素的稳定性提高,防止这些副作用的发生。欧洲和南非所用精氨酸血红素(heme arginate),比正铁血红素稳定得多,也没有这些副作用。但在美国尚为试用药。

轻度发作糖负荷处理即可收效,口服蔗糖、葡萄糖聚合物〈glucose polymers〉或高糖食品皆可。如口服难以耐受,或因腹胀、肠麻痹而需禁忌,可由静脉输注葡萄糖(每日至少300 g)。中心静脉插管更便于完全性胃肠道外营养,防止输注液量过多。

癫痫发作的治疗颇感为难,因为几乎所有抗癫痫药都会使AIP加剧。溴化物、加巴喷丁(gabapentin)可以安全应用,氨己烯酸(vigabatrin)可能亦如此。β-肾上腺素能阻滞剂虽能控制卟啉病急性发作时的心动过速和高血压,但对血容量不足者则可有害。而儿茶酚胺分泌增多对这些人可能为一重要代偿机制。此外还试用过其他很多治疗方法,收效不一。

## 预后

近20年来,卟啉病发作已很少致死。AIP病人急性发作如能获得适当治疗,清除引发因素,注意预防今后发作,则预后一般皆属良好。有些病人虽会复发,并可能引起病废,但也不会持续整个成年期。有时发生慢性疼痛和其他症状,但长此以往,仍可改善。惟慢性症状和抑郁可使自杀风险增加,故应认真对待。

PBG脱氨酶缺乏的亲属,绝大多数都未有过症状发作,特别是尿中卟啉前体排出正常者。这些人对诱导药物等虽不像有过卟啉症状的病人那样敏感,但也应像AIP病人一样随访。决不可把隐性AIP列为健康风险,而使其健康保险受到影响。

## 预防

有些特异性措施,有助于防止AIP的临床表达:(1)筛检家族成员,发现潜在病例;(2)避免有害药物;(3)严格减肥食谱甚至短时饥饿(如手术后及间发病期间)皆须防止。确因肥胖而需减肥者,亦应在卟啉病临床缓解期间,逐步进行;(4)促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone)同类物(用于频繁周期性发作的妇女)及定时血红素输注,能防止复发。但为防止周期性发作而切除卵巢是不能接受的。由于AIP病人有自杀风险,故应做预防处理,特别是有慢性症状和精神抑郁的病人。

# 先天性红细胞生成性卟啉病

先天性红细胞生成性卟啉病(congenital erythropoietic porphyria;CEP)为常染色体隐性病,病因为尿卟原Ⅲ同合酶(uroporphyrinogen Ⅲ cosynthase)缺乏。迄今报道尚不足200例。有几种动物(包括所有粟松鼠〈fox squirrel〉)亦已发现CEP。

## 病因和发生机制

已从CEP病人中,发现尿卟原Ⅲ同合酶基因的很多不同突变,多数病人的父母皆无亲缘关系,而是由父或母分别继承到不同突变获致的。病情轻重不一,与特定突变造成的酶缺乏度相关。由于酶缺乏,酶底物羟甲基胆色烷(hydroxymethylbilane)大量堆集,经非酶渠道转化为尿卟原Ⅰ。骨髓红系细胞中尿卟啉Ⅰ和其他卟啉聚集,由于这些细胞都在积极合成血红蛋白,故可发生髓内和血管内溶血。但即使是最重病例,也会残留一些同合酶活力,面对溶血,血红素的生成实际是增加的。Ⅲ型卟啉异构体排出亦增多。脾大可致贫血,而使白细胞及血小板减少。阳光、紫外线其他来源和脆弱皮肤的轻微外伤,也是临床表露的决定因素。药物、类固醇和营养则无何影响。

## 临床表现

临床表现不一。多数病例婴儿早期就发现尿色微红,皮肤光敏性(photosensitivity)严重。少数极重病例,CEP表现为非免疫性水肿(non-immune hydrops)而需宫内输血。如未发现CEP,则在以光疗(phototherapy)治疗新生儿黄疸时,将发生明显光敏性。有些较轻病例是在成年期出现症状。皮肤征象与PCT相似,但常更严重。日晒区皮肤损害包括大小水疱(甚易破裂而致感染)、色素脱失或沉着、多毛等。指(趾)丧失、面部特征及角膜瘢化皆可甚重。牙和骨内皆有卟啉沉积,牙因此而呈红棕色,是为“红牙”(erythrodontia)。骨矿质脱失亦甚明显。尚未发现神经症候,但溶血和脾大则几皆有之。由于感染和血液

并发症，预期寿命常缩短。

### 诊断和鉴别诊断

CEP患者的卟啉排出以及红细胞与血浆中卟啉水平，一般都比其他型卟啉病时高出很多。尿中卟啉主要是尿卟啉和粪卟啉，大便中卟啉则以粪卟啉为主。ALA和PBG皆正常。多数病例的红细胞中皆以尿卟啉Ⅰ为主。有些病例红细胞中有以原卟啉为主的报道，而这正是牛CEP的特征。CEP与EPP很易由临床鉴别，但与HEP以及AIP、VP和HCP的纯合子病例则可甚相似。

### 治疗

保护皮肤不受日晒，防止轻微外伤，及时治疗继发细菌感染，有助于防止瘢痕和致残。脾切除后，情况可能改善。口服炭剂，可能有助于促使大便中卟啉排出。输血有时佐以羟基脲（hydroxyurea），抑制红细胞生成，足以减轻卟啉生成过多的情况。骨髓和干细胞移植可能是当前最有效的治疗方法。基因疗法最终也是可能实现的。

### 预防

受累家族中可以检出同合酶中度缺乏的杂合子；子宫内诊断CEP亦属可能。因此防止此症遗传是有选择余地的。

## 迟发性皮肤卟啉病

迟发性皮肤卟啉病（porphyria cutanea tarda; PCT）是最常见也是最易治疗的卟啉病，病因为肝内尿卟啉原脱羧酶缺乏（uroporphyrinogen decarboxylase）。最常见于男子，但饮酒和服用雌激素的妇女中亦发生较多。

### 病因和发生机制

获得性和遗传性因子都能在PCT中起到病因作用。患者可分为“散发性”（Ⅰ型）及“家族性”（Ⅱ型）两类，而以Ⅰ型居多，患者未发现尿卟啉原脱羧酶突变，此酶缺乏只限于肝，红细胞及其他组织则否。以组织化学方法测得的肝内尿卟啉原脱羧酶蛋白量仍正常，提示是由于某种获得性机制使此酶灭活的。经过治疗病情缓解，酶活力亦渐增至正常。家族性（Ⅱ型）PCT与Ⅰ型的区别是源于遗传，包括红细胞在内，所有组织中尿卟啉原脱羧酶缺乏约50%。此病以常染色体显性方式遗传，可由尿卟啉原脱羧酶基因的多种不同突变所致。像Ⅰ型PCT一样，Ⅱ型PCT病人在肝内正常等位基因产物被灭活前，显然是不会有临床征象的。还已报道一种Ⅲ型PCT，酶缺乏只限于肝，不包括其他组织，家族中受累成员不止一人。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型临床表现相似，常难以区分，有效治疗亦同。

**中毒性卟啉病**（toxic porphyria）病例亦与PCT相似。最突出的是1955—1958年土耳其东部地区以含杀真菌剂六氯苯（hexachlorobenzen）的麦种制作食品而发生的大量卟啉病暴发性流行。在较小范围的流行事件和人类个案中，还与二氯酚、三氯酚及2,3,7,8-四氯二苯二噁英（TCDD）等物有关。这些化学品用于动物，可使尿卟啉原脱羧酶减少（只限于肝），引起类似PCT的卟啉增多。但在散发性（Ⅰ型）PCT病例中，很少有过这类化学品的接触史。

PCT的突出特征是肝内卟啉大量聚集，这可能是历时多月形成的。它的发生先于血浆和尿中卟啉的增多。但肝内ALA合酶则无何增加，这是因为PCT时卟啉的增加量比起肝内血红素的生成速率来说，仍相对为小。反之，急性卟啉病发作时，中间产物（卟啉前体）的排出量要大得多，ALA合酶受到明显诱导。除乙醇外，因血红素合酶诱导因素所致PCT加剧的情况，实罕有报道。

PCT时卟啉的聚集形式是很复杂而富有特色的。尿卟啉原在酶作用下的脱羧，是分4步进行的。因此当该酶显著缺乏时，尿卟啉以及七羧、六羧、五羧卟啉（Ⅰ型和Ⅲ型异构体和由相应卟啉原衍生的卟啉）聚集。此外，五羧卟啉原还可由粪卟啉原氧化酶代谢为一系列四羧卟啉即异粪卟啉（isocoproporphyrins）。这些物质主要由胆汁和大便排出，也是诊断尿卟啉原脱羧酶缺乏的依据。

据信很多因素可能是通过增加肝内的氧化应激作用而使肝尿卟啉原脱羧酶活力大为减低：（1）肝内铁含量正常或增多，似是本病所必需的。PCT病人都是*HFE*基因突变的纯合子或杂合子，而该突变与遗传性血色病（genetic hemochromatosis）的相关性，比随机预期关系为高；（2）卟啉原底物氧化可能还涉及细

胞色素P-450酶;(3)饮酒能促使铁吸收,促使肝内血红素和卟啉合成,或产生自由基而损害脱羧酶;(4)抗氧化剂(维生素C和类胡萝卜素)水平可能减低;(5)雌激素可使PCT加剧,可能是通过某种尚未洞悉的氧化机制(其他类固醇似无此作用);(6)慢性丙肝病毒感染可能也与肝细胞蒙受的氧化损害有关;(7)药物亦可使PCT加剧,美国药品标签上作此提示的有几种非类固醇抗炎药(NSAID)、磺酰脲(sulfonylureas)和白消安(busulfan)。

## 临床表现

皮肤光敏性是临床主要特征。面部、手足背部、前臂和小腿皆可出现大小水疱。日晒区皮肤质地脆弱,水疱形成前可先有轻微外伤,亦可发生表皮剥脱。疱疹发生前后,可有白色小斑("粟丘疹",milia)。受累皮肤愈合甚慢。有时虽无疱疹,亦可发生多毛和色素沉着。受累皮肤增厚、成瘢痕、钙化可甚突出("假硬皮病",pseudoscleroderma)。神经性改变则未见到。

迟发性皮肤卟啉病(PCT)临床能找到相关危险因素,如中度或大量饮酒,抽烟,丙型肝炎(有些地方80%病例有之),应用雌激素(妇女口服避孕剂或雌激素替代疗法),男子因前列腺癌而服用雌激素,*HFE*突变,遗传性尿卟啉原脱羧酶缺乏,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染等。多数病人至少都有几项危险因素。与系统性红斑狼疮(systemic lupus erythromatosus)的联系也有记载。PCT有时见于晚期肾病患者。此时皮肤损害可能更重,血浆卟啉水平也高得多,因为卟啉不能由尿排出,又很难由透析清除。

PCT时肝生化试验(特别是转氨酶)常有改变,无丙型肝炎时亦可如此。肝组织病理学检查除固定组织中可见以包涵体出现的荧光(卟啉所致)外,无特异性改变。但肝铁水平增高。发生肝硬化和肝细胞癌的风险,也随病程的延长而增加。极少情况下,肝肿瘤本身亦可含有卟啉(可能为生成过多),有些病人表现即与PCT相似。

## 诊断和鉴别诊断

PCT、VP和HCP的皮肤损害,无论从临床还是病史上都很难鉴别。故在开始治疗前,必须先由实验室检查对这些病变作出鉴别诊断。根据尿中以尿卟啉和七羧卟啉为主,大便中异粪卟啉增多,即可诊断PCT。PCT时尿中ALA可稍增高,PBG则为正常。PCT病人大便中卟啉总量增高一般不像VP和HCP时。任何类型卟啉病的皮肤损害时,血浆卟啉水平几乎都是增高的,根据血浆荧光谱即可把PCT与VP/EPP区分开来(见下文)。

## 治疗

放血(phlebotomies)不失为一可取疗法,患者几皆能由此取得缓解。还应劝告患者戒酒,停服雌激素、铁剂,回避其他诱发因素。由于PCT病人的铁贮存量一般不是很大,还可能是正常的,因此每1~2周放血5~6 U,一般即可收效。但伴有血色病者,可能需做更多放血治疗。应注意监测血浆(或血清)铁蛋白(ferritin)和卟啉水平(图223-2)。铁螯合剂去铁胺(deferoxamine)亦可收效,但作用要小得多。

不能反复放血者,可给1疗程小剂量氯喹(chloroquine),125 mg每周2次,或羟氯喹(hydroxychloroquine)100 mg每周2次,疗程数月,常能收效。它们在PCR时的收效机制,仍未明了。有人认为是氯喹能与卟啉形成络合物,促其由肝排出。这些药物的常用量,即可使PCT病人的光敏性和血浆与尿中卟啉水平大为增加,并可伴有恶心、不适、发热及肝细胞损

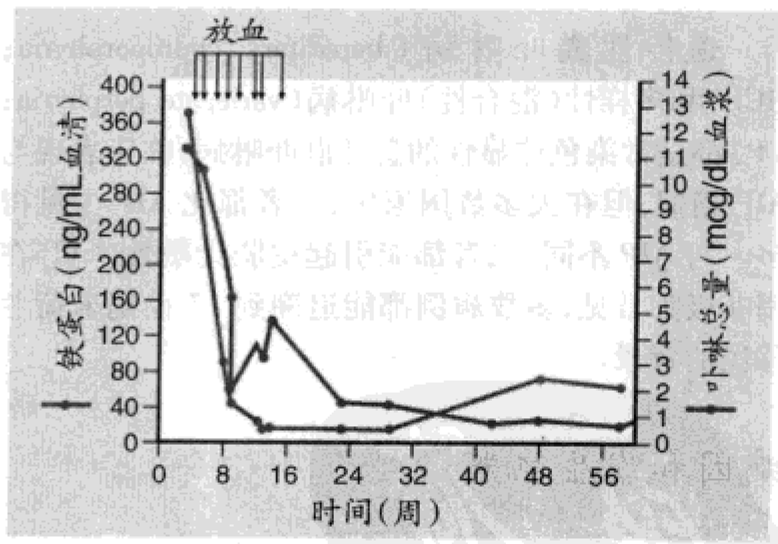



**图223-2** 反复放血治疗迟发性皮肤卟啉病(PCT)。患者为一37岁妇女,有大量饮酒和慢性丙型肝炎史。每一箭头表示放全血450 mL。当血清铁蛋白水平接近正常下限时停止放血。继续造成更大铁缺乏不能收到更大效益,且可能造成贫血并引起相关症状。不出数月,血浆卟啉水平恢复正常,皮肤再无新损害出现。缓解后,铁蛋白仍能恢复正常,多数病例都不致复发。有些病例复发,再经另一放血疗程,仍可收效。(仿 Anderson KE. The porphyrias. In Zakim D, Boyer T 〈eds〉. Hepatology. Philadelphia: WB Saunders, 2003, pp 291-346.)

害。虽然这些不良反应一般都是暂时性的,继以完全缓解,但仍应采用小剂量,力求避免。

晚期肾病时的PCT,治疗更难,患者由于贫血(一般是由于红细胞生成素的缺乏),放血常须禁忌。近顷研究证明:基因重组红细胞生成素(genetic recombinant erythropoietin)能动用过多的铁,支持放血疗法,而使PCT缓解。

## 肝红细胞生成性卟啉病

肝红细胞生成性卟啉病(hepatoerythropoietic porphyria)为一罕见常染色体隐性遗传病,临床表现与CEP相似,不同处在于大便和尿中异粪卟啉增多,红细胞(及其他组织)中尿卟啉原脱羧酶基因突变,但尚残留一些酶活力。红细胞原卟啉增多也许是反映此前幼红细胞中尿卟啉原的聚集,血红蛋白合成后,即代谢为原卟啉。其他纯合子卟啉病时的红细胞原卟啉增多,亦可如此解释。

## 遗传性粪卟啉病和多样性卟啉病

遗传性粪卟啉病(hereditary coproporphyria; HCP)和多样性(混合性)卟啉病(variegate porphyria; VP)都是常染色体显性的急性肝卟啉病,临床表现与AIP相似,但在大多数国家中,二者都比AIP少见得多。与AIP不同,二者都能引起皮肤光敏性。VP在南非极为常见,多数病例都能追溯到17世纪末荷兰移民的背景。

### 病因和发生机制

HCP和VP分别是由于粪卟啉原氧化酶和原卟啉原氧化酶缺乏约50%造成的。现已发现这些酶基因的多种突变。有一种特异性原卟啉原氧化酶基因,在南非很常见。急性发作时,ALA和PBG增加,但增加程度和持续时间不如AIP。肝内ALA合酶如因内源性类固醇、药物或营养改变等因素作用受到诱导,ALA及PBG即可增高,因为即使在正常肝中,PBG脱氨酶活力几乎也像ALA合酶一样低下。VP时由于粪卟啉原氧化酶与线粒体中原卟啉原氧化酶缺乏间的功能性联系,亦可发生粪卟啉原Ⅲ的聚集。不仅如此,粪卟啉原比其他卟啉原更快由肝清除,血红素合成受到刺激时,更为加速。过多的卟啉原自行氧化为相应卟啉。有一种称为**副卟啉病**(harderoporphyria)的HCP,由于粪卟啉原氧化酶结构改变,对底物亲和性减低,致使副卟啉(三羧卟啉原)和粪卟啉聚集。HCP和VP已有少量纯合子病例报道。

### 临床表现

对AIP有害的药物、类固醇和营养因素皆可使HCP和VP加剧。神经症候与AIP相同。起疱性皮肤症候与PCT相似,且其发生可与神经脏器症状分离。如因同时伴有肝病或口服避孕剂之类药物影响,致使胆汁排出障碍,可使卟啉潴留,光敏性加剧。

### 诊断和鉴别诊断

急性发作时,尿中ALA和PBG常增多。症状消失后,ALA和PBG恢复正常也比AIP时快。但尿中卟啉增多持续较久。大便中孤立性粪卟啉(特别是异构体Ⅲ)增多,在HCP时甚为突出。VP时大便中粪卟啉与原卟啉增加度大约相等。血浆卟啉荧光谱(中性pH时)甚为典型,据此即可使VP与其他卟啉病迅速区分。这可能是检查VP(包括隐性病例)的最敏感卟啉试验,至少对成人是如此。

### 治疗和预后

VP急性发作可按AIP治疗。放血及氯喹则皆无效。南非VP的发作和死亡大为减少,据信是得益于鉴定隐性病例、避免有害药物和改善急性发作时的治疗。保护皮肤免受日晒,有助于光敏性的防止。考来烯胺(cholestyramine)可使肝功能失常时的光敏性减低。放血和氯喹则皆无效。

## 红细胞生成性原卟啉病

红细胞生成性原卟啉病(erythropoietic protoporphyria; EPP)直到1961年才被清晰阐明,也许是由于它很少引起皮肤水疱,尿中卟啉排出亦未增多。现已发现它是居第三位的常见卟啉病。EPP是由于亚铁螯合酶(ferrochelatase)缺乏,红细胞、血浆、胆汁和大

便中原卟啉增多所致。

### 病因和发生机制

在不同EPP家族中,已发现亚铁螯合酶基因很多不同突变。这些突变体等位基因,几乎不表达亚铁螯合酶。遗传方式常为常染色体显性,但有些专性携带者(obligate carriers)红细胞原卟啉几不增加。表达低水平酶的共同亚铁螯合酶等位基因的共同遗传性(co-inheritance),可以解释何以会有不完全显性性状出现,至少是在某些家族中。

临床表达EPP的病人,所有组织中亚铁螯合酶皆缺乏,而对主要在骨髓网织红细胞中的原卟啉代谢则为限速作用,原卟啉过多主要来自此处,来自循环中红细胞和肝的数量较小。血浆中原卟啉增多,由胆汁和大便排出。EPP病人红细胞中大量原卟啉是游离的,未与锌络合,故比铅中毒、铁缺乏和纯合子型卟啉病时的锌原卟啉能更快向血浆扩散。锌原卟啉从血红蛋白结合处解离也较慢,只要红细胞还在循环中,就一直会留在红细胞内。EPP时原卟啉过多的处置,决定于肝摄取、胆汁排出和肝肠循环度。肝损伤时,这些机制都会受到影响。

### 临床表现

皮肤症候常于儿时开始,与其他型卟啉病大为不同。日晒后数分钟内,即可发生烧灼感、刺痒、红斑和肿胀。日晒区的弥漫性水肿,可能类似血管神经性水肿(angioneurotic edema)。其他典型皮肤改变如苔藓化(lichenification)、革样假水疱(leathery pseudovesioles)、唇沟和指(趾)甲改变等。瘢痕形成偶甚严重或致畸形。水疱、色素性改变、质地脆弱和多毛征等都不常有。牙无荧光,除严重肝衰竭者外,亦无神经病性症候。可使肝卟啉病加剧的药物,虽未发现能使EPP加剧,但一般仍以回避为是。

无并发症病例,溶血罕见或极轻微。红细胞生成及铁代谢一般正常。但有些病例出现低色素、小细胞性贫血,原因不详。EPP病人可能发生含原卟啉的胆石。

EPP病人肝功能一般正常。但有少数病人可发生肝病及原卟啉沉积,并迅速死于肝衰竭。遗传有某些亚铁螯合酶突变的人,更易发生肝并发症。原卟啉过多本身,可能即有胆汁淤积作用,损害肝细胞。间发性因素如病毒性肝炎、乙醇、铁缺乏、禁食、口服类固醇避孕药等,对某些病人也有影响。有些EPP和肝衰竭病人,因严重光敏性而有水疱及运动神经病发生。手术室灯光亦可引起严重皮肤和腹膜烧伤。

### 诊断和鉴别诊断

EPP病人骨髓、红细胞、血浆、胆汁和大便中,原卟啉均增多。尿中卟啉和卟啉前体则仍正常。发生肝并发症之前,常先有红细胞和血浆原卟啉水平增高、肝功能试验失常,肝细胞和胆小管中原卟啉沉积显著以及光敏性加剧。

### 治疗和预后

现已开发出主要用于EPP治疗的β-胡萝卜素(商品名"Lumitene"、"Tishcon"),其临床效益已为大系列病例治疗所证实。除因胡萝卜素血症所致剂量相关性皮肤轻度变色外,未见有何副作用。考来烯胺可因切断原卟啉肠肝循环而使其水平减低。铁缺乏、限制热量和影响肝排泄功能的药物及激素制剂,皆须回避。

由病毒性肝炎或乙醇等可逆性病因所致肝功能失常,可能自行消失。输血或血红素治疗能抑制红细胞系和肝内原卟啉生成。脾切除、矫治铁缺乏和考来烯胺或活性炭亦有助益。有时须做肝移植。

## 双重卟啉病

双重卟啉病(dual porphyria)是指卟啉病患者的血红素生物合成途径上,不止一种酶缺乏,如卟胆原脱氨酶和尿卟啉原脱羧酶俱缺(出现AIP或PCT或两种症状)以及粪卟啉原氧化酶和尿卟啉原Ⅲ同合酶俱缺等情况。

## 卟啉病的实验室诊断

主要依靠几种一线试验项目,即可及时发现卟啉病,也不致发生诊断错误。表223-4中所载筛检途径,是对神经脏器症状病人测定**尿卟啉前体(ALA和PBG)及卟啉总量**,而对疑为卟啉病所致皮肤光敏性

**表 223-4**

**诊断卟啉病的实验室检查**

| 测试 | 提示卟啉病的症状 | |
|---|---|---|
| | 急性神经脏器症状 | 皮肤光敏性 |
| 一线(卟啉病筛检) | 尿 ALA,PBG,卟啉总量(定量,随机尿样) | 血浆卟啉总量*† |
| 二线(初查阳性时的进一步检查) | 尿 ALA,PBG、卟啉总量‡(24 小时尿定量) | 红细胞卟啉 |
| | 大便中卟啉总量‡ | 尿 ALA,PBG,卟啉总量†(24 小时尿定量) |
| | 红细胞 PBG 脱氨酶 | 大便中卟啉总量† |
| | 血浆卟啉总量* | |

* 最好是做直接荧光分光光度测定。

† 如高度怀疑红细胞生成性原卟啉病,红细胞原卟啉也应测定。

‡ 尿和大便中卟啉只在总量增加时才做分别测定。

ALA = δ-氨基乙酰丙酸;PBG = 胆色素原。

的病人,则做**血浆卟啉总量**的荧光测定。如初步筛检获得阳性结果,或一开始就疑为亚临床性卟啉病,则须进行更为深入的检查。

面对急性病人,立即鉴定或除外急性卟啉病是很重要的。AIP 急性发作时,尿中 PBG 和 ALA 几皆明显增高。HCP 和 VP 时 ALA 和 PBG 增高可能较少,但有症状的病人,尿中总卟啉量几皆明显增高。ALA、PBG 和总卟啉量正常,即可有效除外一切急性卟啉病引起当前症状的可能。由于发作时增高至为突出,因此随机尿样定量,即能提供充分信息。以 Ehrlich 醛剂(二甲氨基苯甲醛,*p*-dimethylaminobenzaldehyde)测定 PBG,可与 PBG、尿胆原和尿中其他物质,形成紫红色色原。定性方法(如 Watson-Schwartz 和 Hoesch 试验)现仍广泛用于 PBG 增多的筛检,但可能作出错误评估,发出假阳性报告,又不能对 PBG 定量,敏感性也较差,比定量测定也只稍快一些,而后者是以离子交换色谱法(ion exchange chromatography)使 PBG 与其干扰物分离。澳大利亚推出一种色谱法筛检尿中 PBG 增多,带有用于分析评估的颜色标准,甚为可靠(ThermoElectrom Clinical Chemistry, Noble Park, Australia)。如以定性试验筛检 PBG,阳性样本仍须再以定量法复试。

卟啉病所致活动性起疱性皮肤损害出现时,血浆卟啉总量几皆增高。故如血浆中卟啉水平正常,即可排除卟啉病所致皮肤症状,特别是以简便和直接荧光法测定时。VP 时的血浆卟啉大多为共价结合状态,故以其他方法未必能检测到。测定红细胞原卟啉发现 EPP,比测定血浆卟啉更为敏感。

尿、粪和红细胞中卟啉水平的解释常常发生问题,因为很多情况下尿和红细胞卟啉皆可增多,并非只限于卟啉病。粪便中卟啉测定是半定量性的,膳食和其他因素对此都有影响。

在先证者的卟啉病诊断确立无误前,一般不宜对家属进行实验室测试。亲属测试方法,当视先证者测试结果而定。红细胞可以测试胞液血红素生物合成途径中酶类,包括 ALA 脱水酶、PBG 脱氨酶、尿卟啉原Ⅲ同合酶和尿卟啉原脱羧酶等。而对提示卟啉病症状的病人,则不推荐以这些测试进行筛检。血红素生物合成途径中的其他酶,都是线粒体酶,在红细胞中测试即不可靠。揭示家族中特定突变,将对家族中带有同样突变者的检测大为便易。在这些情况下,医生和有测试卟啉病经验的检验师共同商讨,是很有帮助的。

作为卟啉病原始诊断基础的实验室检查资料,应妥为保存,以备今后参照。因其他疾病症状而被误诊为卟啉病的情况也不少见。近来有人认为卟啉病在多发性化学易感性综合征(multiple chemical sensitivity syndrome)之类病变时常见,但并未得到充分证据的支持。

## 推荐阅读

Andersson C, Innala E, Backstrom T. Acute intermittent porphyria in women: Clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. J Intern Med, 2003, 254: 176 – 183.

女子急性间发性卟啉病的临床表现和外源性性激素的应用经验,本文是瑞典北部普查资料的分析,强调与口服避孕剂有关的风险。

Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, et al. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemias

and the porphyrias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al(eds): The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, vol Ⅱ, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, pp 2991 - 3062.
名著:《遗传病的代谢和分子基础》第8版中有关X连锁铁粒幼红细胞性贫血和卟啉病的论述,包括卟啉病的遗传、生化和临床等方面时新资料。

Bonkovsky HL, Healey BS, Lourie AN, et al. Intravenous heme-albumin in acute intermittent porphyria: Evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools. Am J Gastroenterol, 1991, 86: 1050 - 1056.
报道急性间发性卟啉病时静脉注射血红素-白蛋白预防静脉炎及其副作用的方法。

Bygum A, Christiansen L, Petersen NE, et al. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: Clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. Acta Derm Venereol, 2003, 83: 115 - 120.
家族性和散发性迟发性皮肤卟啉病的临床、生化和遗传特征,重点讨论铁状态,指出散发性病例中,每日饮酒和服用雌激素的情况较多。

Egger NG, Goeger DE, Payne DA, et al. Porphyria cutanea tarda: Multiplicity of risk factors including HFE mutations, hepatitis C, and inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency. Dig Dis Sci, 2002, 47: 419 - 426.
迟发性皮肤卟啉病危险因素是多方面的,包括HFE突变,丙型肝炎,遗传性尿卟原脱羧酶缺乏等,本文报道一组病例即有多重危险因素。

Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. Arch Intern Med, 1993, 153: 2004 - 2008.
静脉注射精氨酸血红素治疗卟啉病的大系列病例报道,强调早期治疗的重要性。

Schmid R (ed). The porphyrias. Semin Liver Dis, 1998, 18: 1.
卟啉病综述,对近年来卟啉病的细胞和分子生物学方面的进展皆有精彩论述。

(王贤才,郭冢甫 译;曾汉英,张江华,黄丽丽 校)

# 第 224 章
# WILSON 病

Stephen G. Kaler

## 定义

Wilson 病是铜代谢障碍的常染色体隐性遗传病。患者由于本病两个等位基因(*ATP7B*)都发生突变而使异常水平的铜先在肝以后在脑中蓄积。该基因是 1993 年鉴定到的,由它编码的铜转运 ATP 酶,主要在肝表达,作用是促使肝铜排入胆道。

临床情况是在美国出生而在英格兰工作的神经病学家 S. A. K. Wilson 首先报道的。36 年后,病理学家 J. N. Cummings 提出此病病因与铜负荷过重有关。1956 年,在波士顿工作的英国医师 J. M, Walshe 介绍以青霉胺进行铜螯合治疗。

## 流行病学

以新病例数界定的发生率是每 30 000 ~ 40 000 名出生活婴中约有 1 例。在常有近亲婚配的特殊人口中,像 Wilson 病之类常染色体隐性性状的发生概率较高。在一般群体中,杂合性基因携带者的检出率(指所有带有 1 个突变体 ATP7B 等位基因的人,与群体中有可能带有一个突变体等位基因的人数之比)估计为 90:1。这些人就是铜负荷过重性肝病的易感群体。

## 病理生理

每天从膳食中摄入铜量 1 ~ 3 mg,约 50% 是由胃肠道吸收的。多数膳食都有足够的铜,有些食品如贝类、肝、蘑菇、可可和坚果中,含铜尤丰。在内环境稳定的正常情况下,铜在胃和十二指肠吸收。吸收是由特异性铜摄取基因(如 *hCTR1*)介导的。Menkes 病基因(ATP7A)编码的铜转运 ATP 酶,与 Wilson 基因产物为高度同源性,把铜从肠上皮细胞内转运到血流,在此与白蛋白和氨基酸结合,而由门静脉进入肝内。

在肝里的铜可以:(1)掺入血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin)(后者是一种多功能 $\alpha_2$-核蛋白酶,分子量 132 kD,含铜 0.3%,每分子中有 6 个铜原子);(2)用来合成其他需铜的酶;(3)与金属硫因(metallothionein)结合(后者是半胱氨酸含量丰厚的低分子量蛋白,为铜及其他微量金属元素存放和解毒贮库);(4)排入胆汁。Wilson 病时常为(1)的障碍,故循环中铜蓝蛋白全酶(holoenzyme)水平减低,而(4)则是都有的障碍,如未注意,将使肝内铜负荷剧增。以上情况说明:正常情况下,铜掺入血浆铜蓝蛋白和由胆汁排出,都是由 Wilson 病基因产物推动的。

很多 Wilson 病患者循环中功能性血浆铜蓝蛋白水平和血清铜总量都是减低的。但是这些生化改变不一定伴有肝病,临床表现如铜蓝蛋白缺失血症(aceruloplasminemia)、Menkes 病、枕角综合征(occipital horn syndrome)等遗传病。区分 Wilson 病与这些情况有一要点,即**血清非铜蓝蛋白结合性铜水平**,Wilson 病患者约比正常高出 5 倍。

因此,Wilson 病的主要病理生理原因就是胆道排铜缺陷所致肝铜负荷过重。诊断如被疏漏,以后铜负荷过重还会波及其他组织,包括对体内微量金属元素稳态失常极为敏感的脑。

## 临床表现

Wilson 病的临床表现包括非特异性肝病,神经系统异常,精神病,溶血性贫血,肾小管性 Fanconi 综合

征,以及各种骨异常等。

年龄影响 Wilson 病的具体表现。以肝病症候出现的病人,几乎都在 30 岁以下,而以神经精神症候出现的患者,则年届一至五旬不等。这也反映本病发生机制上的推进顺序(讨论见前)。但无论临床表现如何,都有一定程度肝病存在。

有一项包括 400 例成人 Wilson 病的统计指出:以神经精神症候出现的病例约 50%,以神经和肝病症候出现的 20%,纯属肝症候的亦约 20%。

以神经症候出现的,包括构音困难(dysarthria)、张力失常(dystonia)、震颤或舞蹈症样运动(choreiform movements)、步态失常、书写性共济失调(uncoordinated handwriting)等。把 Wilson 病分类为运动障碍也是正确的。神经症候也反映一个事实,即本病在脑中好侵害基底神经节(basal ganglia)如尾状核(caudate)和壳(putamen)。因此可能误诊为 Parkinson 病及其他运动性病变。

以精神症候出现的,像人格改变(激惹,愤怒,自控能力差),抑郁,焦虑等都属常见。以这种情况出现的病人一般都在 20 岁左右,因此吸毒也是诊断时应予考虑的。一切新发精神症候的青少年,都须郑重排查 Wilson 病。

以肝病出现的症候有黄疸,肝肿大,水肿,腹水等。由肝病引起的内分泌改变如青春期迟延和闭经。Wilson 病患者在诊断上首先会想到的往往是病毒性肝炎和肝硬化。

除脑和肝外,眼也是 Wilson 病时铜沉积的主要部位,引起本病的特异性病征(pathognomonic sign),即 Kayser-Fleischer 环(KF 环,彩页 16 图 224-1)。KF 环是铜在角膜周边发生的金黄至绿褐色环状沉积。这是重要的诊断体征,最初是上月牙形,以后向下发展,终至环周。早期须以裂隙灯(slit lamp)检查。铜也能沉积在晶状体,形成"葵花状"白内障(sunflower cataracts)。

有神经症候的病人,约 95% 都有 KF 环,而以肝病症候出现的,有此征者约 65%。铜螯合疗法后,角膜上沉积的铜可渐消退,终至消失。

Wilson 病时,可因铜对红细胞膜的直接毒性作用而引起溶血性贫血。通常这与肝铜大量释放入血有关,可能成为突发性和灾难性病变。

Wilson 病时的肾功能障碍是肾小管性的,造成氨基酸、电解质、钙、磷和葡萄糖的异常流失。这种影响估计也与铜的毒性有关。过去就已注意到 Wilson 病患者肾中铜水平增高。铜螯合治疗常使肾内病变减轻。

Wilson 病还能影响到骨,包括骨质疏松和佝偻病,这可归咎于肾源性钙、磷流失。主要累及膝和腕的骨关节炎(osteoarthritis),亦可见于 Wilson 病,可能与骨和软骨中铜沉积过多有关。

## 诊断

以上临床症候的存在,对 Wilson 病的临床诊断意义极大。支持本病诊断的实验室检查改变如血清铜和血清铜蓝蛋白水平减低,肝转氨酶水平增高,氨基酸尿,溶血性贫血等。放射标记的$^{64}$Cu 能掺入血清铜蓝蛋白,故口服负荷量后,测定血清中铜的出现,是高度特异性诊断试验,Wilson 病患者$^{64}$Cu 掺入铜蓝蛋白的量极微。

尿铜排出增多(>100 mg/24 h)是另一不难完成的重要诊断试验。收集尿的容器须以酸清洗,使之无铜。观察连续尿铜测定改变,可做青霉胺(penicillamine)"激发",即在收集到 24 小时基础尿样后,口服青霉胺 500 mg。12 小时后再予 1 剂,在第 2 个 24 小时中段收集尿样。如第二次收集的尿样中,铜排出量增加数倍,即提示诊断。有些研究者认为激发排量对诊断的鉴别意义,不比单独测定基础排出量大出多少。

经皮针刺肝活检测定肝铜含量,仍为诊断的金标准。但它是介入性诊断技术。肝铜含量 >200 mg/g(正常 20 ~ 50 mg/g)(干重),是 Wilson 病的特征。测定以原子吸收光谱法(atomic absorption spectroscopy)较好,肝活检样本组化染色测定则不足信。

Wilson 病突变数据库(http://www.medgen.med.ualberta.ca/wilson/)已收集在 *ATP7B* 位点发生的 200 种以上不同突变(2002 年 9 月)。突变型等位基因已被确定的家族,分子诊断极为可靠。

总之,如无正规分子证据,根据以下各条中的两项诊断 Wilson 病,仍属可靠:(1)阳性家族史;(2)KF 环;(3)Coombs 阴性溶血性贫血;(4)血清铜和铜蓝蛋白减低;(5)肝铜增高;(6)24 小时尿铜排出增多;(7)青霉胺激发阳性。

## 预防和治疗

Wilson 病治疗成功,是 1956 年 Walshe 应用青霉

胺(penicillamine)开始的,它以游离巯基与铜结合(螯合)。本品虽不能正式矫治铜由胆汁排出的基本障碍,但能使尿铜排出大为增加,从而矫治和防止铜负荷过重及其不良效应。过去45年来,世界各地成千上万Wilson病患者都因认真执行青霉胺口服疗法而深受其益,健康状况良好。长期青霉胺治疗,可能造成吡哆醇(维生素 $B_6$)缺乏,故常同时服用此药。

但有些病人不能耐受青霉胺,本品可能发生的重要副作用有肾毒反应,血液学改变,皮疹,匐行性穿通性弹力纤维病(elastosis perforans serpiginosa)(常见于颈部和腋部)。还有些有神经症候的Wilson病患者,青霉胺治疗后临床征象反显加重。

青霉胺治疗Wilson病虽已有很长时间的经验,但其他药物亦已推出或已在临床试验中,最终可能取代青霉胺成为Wilson病的一线治疗药物。如三乙烯羟化四甲胺二盐酸(triethylene tetramine dihydrochloride)(曲恩汀,Trien)就是很好的螯合剂,副作用似比青霉胺小。

醋酸锌(zinc acetate)口服,治疗Wilson病亦报有效,作用机制与诱导肠上皮细胞中金属硫因的合成有关,此物合成增多,即可使膳食中铜结合增多,吸收减少。锌剂治疗尤其适用于:(1)尚无症状的青年病人;(2)妊娠病人(其他药物对胎儿可能有致畸作用);(3)经过初期"去铜"治疗的病人可以锌剂维持治疗。醋酸锌副作用微不足道,唯一缺点是如开始即单以本品治疗,需经较长时间(4~6月)才能使铜平衡恢复正常。

四硫钼酸盐(tetrathiomolybdate)能与蛋白和铜形成稳定的三元化合物,用于Wilson病的治疗,正在临床试验中。本品能减少铜吸收,减少循环中游离铜量。本品特点是作用迅速,用药后数周内,即可使铜平衡恢复正常,而其他螯合剂和锌剂治疗需时数月才能达成。

无论采用哪种特异疗法,Wilson病患者的治疗都是终生性的。病人在治疗上不合作,终将陷于暴发性肝衰竭。由于药物治疗常能收效,因此Wilson病患者很少考虑肝移植。一般只有因诊断延误或病人治疗不合作已使肝脏蒙受不可逆性损害时,才须作此考虑。

除药物治疗外,Wilson病的治疗还有一些重要事项须予关注。膳食中要限制贝类和肝脏等铜含量丰厚的食品。病人的主要水源要测试铜浓度,不能超过1.3 mg/L,这也是美国环保局规定的现行污染物最高允许目标(MCLG),饮用水中为铜制定的MCLG浓度是已知或预计不会对健康发生不良效应的浓度,因而具有充分安全性。

新诊断的病人,往往还需给予语言、体力或职业方面的治疗,提供心理咨询。

## WILSON 病杂合子

Wilson病杂合子是否存在铜负荷过重问题,还有争议。虽然Wilson病是典型常染色体隐性性状,*ATP78*位点须有两个等位基因突变,才有病变出现,但近来美国科学院的报告提示Wilson病杂合子携带者在铜负荷过重上,是一个较为敏感的群体,特别是处于膳食或饮水中铜量高于一般的境况时。Wilson病患者同胞手足中尿铜排出量增多亦已得到证实,但尚未对这些人从遗传学角度明确其为携带者或非携带者。正式解决这些问题,还须对病人及其家族深入研究。

## 预后

Wilson病预后一般甚好,现有治疗对本病的重要临床症候包括KF环等,大多都能防止或矫治,但如终止治疗,不可逆性甚至致死性肝损害仍可发生。

## 今后展望

基因疗法治疗Wilson病,理论上是可能的。由于Wilson铜转运蛋白主要是在肝表达和运作的,因此肝会成为以腺病毒、腺相关病毒以及复制缺陷反转录病毒载体(replication-deficient retroviral vectors)等法治疗时的特异性治疗靶。这与Menkes病不同,后者虽也是铜转运病,基因的正常产物也与Wilson病时极为相似,但它的治疗靶是脑而不是肝。

肝细胞转移(hepatocyte transter)是腺病毒、腺相关病毒和反转录病毒介导性基因转移外的另一疗法,它对肝特定代谢病治疗的价值,正在通过"治疗性肝再生"(therapeutic liver repopulation)过程赢得人们的信任。

## 推荐阅读

Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. Proc Soc Esp Med, 2000, 223:39 - 46.

Wilson 病的识别、诊断和治疗，本文强调锌剂治疗的可取处。

Committee on Copper in Drinking Water, National Research Council. Copper in Drinking Water. Washington, DC: National Academies Press, 2000.

美国科研理事会饮水铜委员会发表的饮用水中铜的允许标准，支持美国环保部门(EPA)就此提出的要求。

Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver, 2003, 23:139 - 142.

有关 Wilson 病基因诊断和基因型-表型相关性的简要评述。

Mercer JFB. The molecular basis of copper-transport diseases. Trends Mol Med, 2001, 7:64 - 69.

从铜转运的分子基础，讨论 Wilson 病遗传与病理生理关系。

Sutcliffe RP, Maguire DD, Muiesan P, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: long-term results and quality-of-life assessment. Transplantation, 2003, 75:1003 - 1006.

报道 24 例接受肝移植的 Wilson 病患者中，21 例收效良好。

(王贤才 译；郑伯承，黄丽丽 校)

# 第 225 章
# 铁负荷过重(血色病)

Bruce R. Bacon

遗传性血色病(hereditary hemochromatosis;HH)是常见的遗传性铁代谢障碍。引起典型 HH 遗传改变的大多是纯合子,在北欧后裔中,每 250 人中约有 1 例。本病特征是上消化道铁吸收增多,以后在肝、心、胰、关节和内分泌器官等实质细胞(parenchymal cells)中,铁沉积增多。HH 的常染色体隐性遗传方式,是上世纪 70 年代获得清晰证明的,HH 病因则是 1996 年研究人员以定位克隆(positional cloning)技术鉴定的。该基因被称为 *HFE*,由它编码新组织相容性主复合体 1 类(MHC-1)样分子,通过与转铁蛋白(transferrin)受体(TfR)结合,调节细胞铁转运。近来的前瞻性群体研究证明:在有 *HFE* 重大突变(称为 C282Y)的纯合子中,只约 50% 有铁负荷过重表型显露,因铁沉积过多进而发生组织损害的,更是少数(<10%)。这些研究改变了当前对 HH 的看法,也是医生在门诊检查本病和为这种遗传病的筛查制定国家卫生政策时必须考虑到的。*HFE* 的发现已对很多方面产生重大影响。正确诊断铁负荷过重的能力得到提高,家族筛查得到改善,中至重度铁负荷过重引起的它型肝病也有可能进行检查评估。不仅如此,*HFE* 的发现,还使人们对铁吸收机制的认识大为提高,无论是正常情况下的铁吸收还是 HFE 突变时病理情况下的铁吸收。

## 铁负荷过重综合征的分类

**遗传性血色病**通常是用于铁的遗传性代谢障碍导致铁在肝、胰和心脏实质细胞中不断沉积的情况。过去所用**原发性血色病**即**特发性血色病**的诊断术语,由于本病的遗传基础已经阐明,故不再用。充分发展的 HH,脏器和组织都已受到伤害,影响到脏器的组织结构和功能。最常见的 HH 类型,是 *HFE* 基因 C282Y 突变纯合子发生的。但是近来已发现不是由 *HFE* 突变引起其他遗传性铁负荷过重。这些病变似甚罕见,临床意义亦待澄清。还有很多 C282Y 纯合子病人,并无铁负荷过重迹象。鉴于这些情况,已把 HH 分为 4 期:

1. 无表型异常的遗传素质;
2. 铁负荷过重(约 2~3 g)但无症状;
3. 铁负荷过重有轻度或早期症状;
4. 铁负荷过重有脏器损害(如肝硬化)。

一个已用于 HH 及其他不同铁负荷过重综合征和病变的分类系统见表 225-1。

## 血色病的遗传和病理生理

从上世纪 70 年代中期 Simon 及其同事的经典性连锁研究发表以来,现已获悉:血色病基因位于 6 号染色体人类白细胞抗原(HLA)区。1996 年,一个分子遗传学专家组以定位克隆技术,鉴定到 HH 候选基因,即现在所称 *HFE* 基因。由它编码的一种新的 MHC-1 样分子,像所有 MHC 蛋白一样,须与 $\beta_2$-微球蛋白($\beta_2$-microglobulin)相互作用,才能在细胞表面正常表达。最近从 *HFE* 鉴定到两个无义突变(nonsense mutations),一个使 282 号位点半胱氨酸(cysteine)改为酪氨酸(tyrosine)(Cys 282→Tyr,C282Y),另一是使 63 号位上组氨酸(histidine)改为天冬氨酸(aspartate)(His 63→Asp,H63D)。近来又从 *HFE* 鉴定到另外两个突变,但频率很低,临床影响似亦有限。在最初研究中,有典型表型的 HH 病人,83% 都是 C282Y 突变纯合子。世界各地另外几份主要在白人中进行的研究也证明:典型血色病患者中,约 85%~90% 都是 C282Y 纯合子。也就是说还有 10%~15% 典型 HH 病人的铁负荷过重,是 C282Y 纯合子以外其他某种原因引起的。近据意大利报道,他们鉴定到

表 225-1

**铁负荷过重综合征**

**遗传性血色病**
*HFE* 相关性
　C282Y/C282Y
　C282Y/H63D
　其他突变
非 *HFE* 相关性

**获得性铁负荷过重**
无效红细胞生成所致贫血
　β-地中海贫血
　铁粒幼红细胞性贫血
　再生障碍性贫血
　丙酮酸激酶缺乏
　吡哆醇回应性贫血
肝病
　酒精性肝病
　慢性乙型和丙型病毒性肝炎
　迟发性皮肤卟啉病
　门腔分流术后
输血和胃肠道外铁负荷过重
　红细胞输入
　右旋糖酐铁注射液
　与长期血液透析有关的
膳食性铁负荷过重

**其他**
撒哈拉南部非洲的铁负荷过重
新生儿铁负荷过重
铜蓝蛋白缺失血症
先天性转铁蛋白缺失血症

一种新的铁负荷过重遗传性改变,*HFE* 并未发生突变,研究证明 TfR-2 基因突变也能引起血色病时的典型改变:铁负荷过重。

免疫组化研究证明:HFE 蛋白是在与 $\beta_2$-微球蛋白和 Tfr-1 相关的十二指肠窝细胞(crypt cells)中发现的。现在的理论认识是:正常情况下,HFE 蛋白是促进腺窝细胞对铁的 Tfr-依赖性摄取,HFE 蛋白突变时,失去这种促进功能,十二指肠腺窝细胞中铁即相对缺乏。随着十二指肠腺窝细胞的成熟,发育成为绒毛细胞(villal cells),向绒毛顶部迁移,就因铁的相对缺乏促使名为**二价金属铁转运蛋白**(DMT-1,亦称 DCT-1 或 Nramp-2)的绒毛铁转运蛋白(villous iron transport protein)合成和表达增多。食物中铁在小肠近端绒毛细胞吸收,就是这种转运蛋白的作用。已从一种 HFE 缺乏小鼠模型和人类 HH 患者中,发现 DMT-1 表达的上调,从而为 HH 时铁吸收增多失当的病理生理机制提供了佐证。一旦肠细胞腔面的铁转运增加,肠细胞基(底外)侧面的铁转运似亦呈代偿性增加,并使膜转铁蛋白(ferroportin)的表达增加,这是一种新描述的膜结合铁转运蛋白。由此导致铁向门脉循环的还原性转移,在此与二铁转铁蛋白(diferric transferrin)充分结合,使得现有铁结合位点高度饱和。肝细胞大量摄取和储存过多的铁(包括与转铁蛋白结合和未结合的铁)。铁储量增加到一定程度,就会诱导氧化性损害,造成细胞损伤和细胞坏死,而由 Kupffer 细胞吞噬。含铁 Kupffer 细胞被激活,产生促纤维化细胞因子(如转化生长因子-β〈transforming growth factor-β〉,血小板生长因子〈platelet-derived growth factor〉等),促使星形细胞合成更多胶原和其他基质蛋白。纤维化增加,进而发生肝硬化。

## 临床表现

充分形成的 HH,有几种症状和临床改变,是所有临床医师都应关注的(表 225-2,表 225-3)。有症状和无症状 HH 病人的典型实验室检查所见,归纳如表 225-4。近来的病例统计资料显示:很多作为 C282Y 纯合子的病人,就医时并无任何症状及表现,而是在家族筛查、群体普查或常规血化学检查时发现铁水平异常而被检出的。最好是发现时虽有铁检查失

表 225-2

**遗传性血色病患者症状**

**无症状**
常规筛查时发现血清铁水平异常
肝功能试验异常
家族筛查中发现
群体筛查中发现

**非特异性系统症状**
软弱
疲劳
嗜睡
神经淡漠
体重减轻

**特异性脏器相关症状**
腹痛(肝肿大)
关节痛(关节炎)
糖尿病(胰)
月经闭止(肝硬化)
性欲消失,阳痿(垂体性,肝硬化)
充血性心力衰竭(心脏)
心律失常(心脏)

**表 225-3**

**遗传性血色病患者查体所见**

**无症状患者**
体检阴性
肝肿大
**有症状患者**
肝
　肝肿大
　慢性肝病的皮肤表征
　脾大
　肝衰竭,腹水,脑病
关节
　关节炎
　关节肿胀
心脏
　扩张性心肌病
　充血性心力衰竭
皮肤
　色素沉着增多
内分泌
　睾丸萎缩
　性腺功能减退
　甲状腺功能减退

常的表型改变,但尚未发生脏器损害。近来圣地亚哥对 4 万例以上门诊病人所做大规模群体性筛查显示:约半数 C282Y 纯合子无表型表达迹象,确有本病症候的 C282Y 纯合子不到 10%。

## 诊断

由于有遗传改变的病人,在有表型表达之前即可检出,因此对 HH 诊断的全面讨论已经有了改变。自遗传测试推出以来,肝活检的诊断作用已大为减低。但是有些原则仍须提及。如果考虑 HH 诊断,就应抽血检查,包括空腹转铁蛋白饱和度(transferrin saturation;TS)(血清铁 ÷ 转铁蛋白或总铁结合量 ×100%)及铁蛋白(ferritin)水平。有症状病人(表 225-2)二者都是增高的。但 TS 是最先出现的 HH 表型标志,铁蛋白水平正常的年轻人亦可增高。铁蛋白增高有时亦可见于其他情况,如某些癌症和慢性炎症性病变等并无铁负荷过重的情况。不仅如此,有些类型的肝病如慢性丙型肝炎,非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis),酒精性肝病等时,多达半数病人检查时均有铁蛋白水平增高。因此在有这些其他病变存在时,铁蛋白检查对铁负荷过重虽说敏感,却无特异性。遗传测试的推出和广泛应用,对有内在肝病和血清铁检查失常病例的鉴定很有帮助。

**表 225-4**

**遗传性血色病患者实验室检查所见**

| 测定 | 正常人 | 遗传性血色病患者 | |
|---|---|---|---|
| | | 无症状 | 有症状 |
| **空腹血** | | | |
| 血清铁水平(μg/dL) | 60 ~ 180 | 150 ~ 280 | 180 ~ 300 |
| 血清转铁蛋白水平(mg/dL) | 220 ~ 410 | 200 ~ 280 | 200 ~ 300 |
| 转铁蛋白饱和度(%) | 20 ~ 45 | 45 ~ 100 | 80 ~ 100 |
| 血清铁蛋白水平(ng/mL) | | | |
| 　男 | 20 ~ 200 | 150 ~ 1000 | 500 ~ 6000 |
| 　女 | 15 ~ 150 | 120 ~ 1000 | 500 ~ 6000 |
| **遗传(*HFE* 突变分析)** | | | |
| C282Y/C282Y | wt/wt | C282Y/C282Y | C282Y/C282Y |
| C282Y/H63D* | wt/wt | C282Y/H63D | C282Y/H63D |
| **肝** | | | |
| 肝铁浓度 | | | |
| 　μg/g(干重) | 300 ~ 1500 | 2000 ~ 10 000 | 8000 ~ 30 000 |
| 　μmol/g(干重) | 5 ~ 27 | 36 ~ 179 | 140 ~ 550 |
| 肝铁指数† | <1.0 | 1.0 至 >1.9 | >1.9 |
| 肝组织学 | | | |
| 　Perls 普鲁士蓝染色 | 0.1 + | 2 + ~4 + | 3 +,4 + |

*复合杂合子。

†肝铁指数(HII)的估算方法是肝铁浓度(μmol/g(干重))除以病人年龄(岁)。随着对铁负荷过重病人遗传测试认识的提高,HII 特异性已在减低。

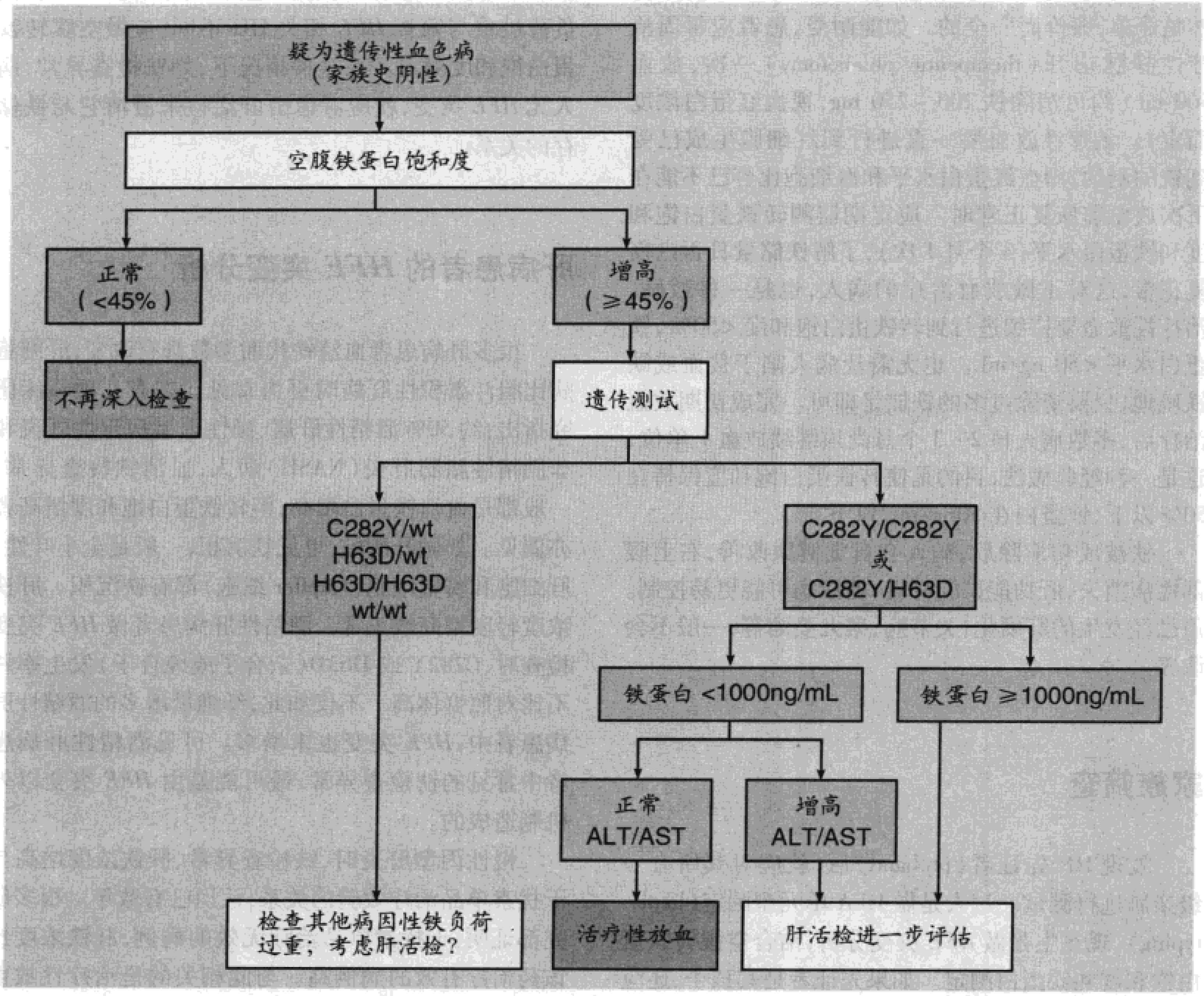



**图 225-1** 家族史阴性病人疑为遗传性血色病的检查步骤。

过去如发现 TS 或铁蛋白水平增高就要做肝活检,以组化铁染色(Perls 普鲁士蓝染色)和肝铁浓度(HIC)测定计算肝铁指数(HII)的方法,确定诊断。HII 是 HIC μmol/g(干重)除以病人年龄(岁数)的比值。近来以遗传测试所作研究证明:很多(>50%)HH 病人的 HII 可能 <1.9。因此 HII 在 HH 诊断中的作用已不像过去那样重要。

现在如铁检查异常,就应做遗传测试。如果是 C282Y 纯合子或复合性杂合子(C282Y/H63D),肝活检应只限于肝酶失常或铁蛋白水平 >1000 ng/mL 的病人(图 225-1)。已有几项研究证明:HH 病人如铁蛋白水平 <1000 ng/mL 或肝酶活力正常,就未发现有肝纤维化加重和肝硬化的情况。因此随着遗传测试的广泛应用,需做活检的情况已经减少。

如做肝活检,最易发现铁沉积的是肝小叶门脉周围区(腺泡带 1),腺泡带 2、3 梯度减低。铁负荷明显时,窦壁细胞(Kupffer 细胞)能鉴定到铁,胆管细胞和门管区(portal tracts)及纤维间隔组织中也有铁沉积。酒精性肝病及慢性病毒性肝炎时的继发性铁负荷过重,铁沉积不但见于 Kupffer 细胞,也见于肝细胞,是全小叶性而非门脉周围性分布。铁染色形式的组织学检查与铁负荷过重的传统生化试验可以结合遗传资料互相参照。

## 治疗

尽管有 HH 分子和细胞生物学认识上取得的进

步,*HFE* 突变分析在诊断上产生的影响,HH 治疗仍然是简单,廉价而安全的。如能耐受,患者应每周治疗性静脉切开(therapeutic phlebotomy)一次,放血500 mL(约可清除铁 200~250 mg,视血红蛋白浓度而定)。治疗性放血要一直进行到红细胞生成已受到铁的制约,即血红蛋白水平和血细胞比容已不能在下次放血前恢复正常时。应定期监测转铁蛋白饱和度和铁蛋白水平(3 个月 1 次),了解铁储量日否已恢复正常,这对正做放血治疗的病人,也是一种鼓励。治疗性放血要持续进行到转铁蛋白饱和度 <50%,铁蛋白水平 <50 ng/mL。也无需让病人陷于贫血或缺铁境地,只要清除过多的铁储量即可。完成初期放血治疗后,多数病人每 2~3 个月尚须继续放血 1 单位,这是一种经验做法,目的是使转铁蛋白饱和度保持在50% 以下,铁蛋白在 50ng/mL 以下。

铁被成功清除后,病人会自觉健康改善,右上腹部疼痛消失,肝功能试验好转,糖尿病可能更易控制。但已经发生的肝硬化,关节病,睾丸萎缩等,一般不会改善。

## 家族筛查

发现 HH 先证者(proband)后,就应对其所有一级亲属进行测试。过去是做 HLA 单元型测定(haplotyping),现在主张做 *HFE* 突变分析,结合空腹转铁蛋白饱和度和铁蛋白测定。如果先证者是其孩子,还应做配偶的 *HFE* 突变分析,以准确预测子女的基因型。如果配偶有一突变,就应做子女测试,虽然儿童遗传测试的意义尚有争议。发现一位 C282Y 纯合子的成年亲属,无论是 C282Y 纯合子还是复合性杂合子,如血铁检查异常,就可作出初步诊断,并按前述原则进行放血治疗。

## 群体筛查

由于 HH 是常见病,有具体治疗方法,潜伏期(即发病前时间)又长,因此被认为是可以通过遗传测试进行群体性筛查的理想病种。但是近来研究发现表型表达比预期少,有由铁引起的本病临床症候的病人数也比预期要少,使得人们对这种建议产生怀疑。这个问题可望在未来几年中通过在北欧进行的由美国卫生研究院主持的大规模筛查研究来解决。筛查铁负荷过重与筛查 *HFE* 相关 HH 不同,应做空腹转铁蛋白饱和度测定。在这种情况下,如铁检查异常,病人无 *HFE* 突变,就应考虑由肝活检来澄清它与铁储存的关系。

## 肝病患者的 *HFE* 突变分析

很多肝病患者血清铁代谢参数都有改变,肝细胞病比胆汁淤积性肝病时更为常见。如有几项临床研究指出,约 50% 酒精性肝病、慢性丙型病毒性肝炎和非酒精性脂肪肝炎(NASH)病人,血清铁检查异常。一般都是血清铁蛋白增高,但转铁蛋白饱和度增高者亦偶见。如做肝活检,可见铁沉积,一般是全小叶性,肝细胞和窦壁细胞(Kupffer 细胞)都有铁沉积。肝铁浓度轻度增高或正常。酒精性肝病患者做 *HFE* 突变检查时,C282Y 或 H63D(杂合子或纯合子)发生率并不比对照群体高。不仅如此,纤维量增多的酒精性肝病患者中,*HFE* 突变也未增多。可见酒精性肝病患者中常见的铁检查异常,最可能是由 *HFE* 突变以外机制造成的。

慢性丙型肝炎时,铁检查异常、肝铁浓度增高与干扰素单品治疗效验的关系,认识已有数年。很多研究都证明:干扰素单品治疗无效的病例,肝铁浓度比该药治疗有效的病例高。与此相关的是治疗性放血清除铁储存,能提高治疗效验。治疗性放血减少铁储量,可使肝酶活力减低,对肝组织学征象也有一些边缘性功效,但却无任何病毒学效验。对慢性丙型肝炎病人所作 *HFE* 突变分析则表明:他们的 C282Y 和 H63D 频率与对照群体是相等的。多数研究都证明:如有 *HFE* 突变,则与组织学检查时所见铁储存增多是相关的。有些研究证明它与纤维化的发生有协同作用。目前的建议是:慢性丙型肝炎病人如铁检查异常,就应做 *HFE* 突变分析。为慢性丙型肝炎分度和分期而做肝活检时,一般也应做铁染色检查。如铁储存增多就应先由治疗性放血,清除过多的铁储存,再做抗病毒治疗。

但对非酒精性脂肪肝炎(NASH),几项研究结果还有矛盾。有些研究证明 NASH 病人中,*HFE* 突变增多,有些研究则指出与对照群体并无不同。但在发现 NASH 病人中 *HFE* 突变增多的研究中,血清铁参数异

常与肝铁浓度是高度相关的。有些研究则证明有 *HFE* 突变的 NASH 病人,肝纤维化增多。以上所有观察,都未被其他研究充分证实,因此尚须对此深入研究。

此外,在迟发性皮肤卟啉病(PCT)中,铁代谢异常和治疗性放血作用的关系,也是多年以来为人熟知的。近来的研究则发现:多达 70% 的 PCT 病人感染丙肝病毒,大量饮酒的也大有人在。欧洲和美国研究都证明 PCT 病人中,*HFE* 突变发生率高,故仍主张放血清除过多铁储存。

因此,*HFE* 突变分析对 PCT 病人是很有意义的,对慢性丙型肝炎和非酒精性脂肪肝炎病人可能也是如此,但对酒精性肝病患者可能无何意义。

## 推荐阅读


Bacon BR. Homochromatosis:Diagnosis and management. Gastroenterology,2001,120:718 - 725.
血色病的诊断和处理综述。

Beutler E,Felitti VJ,Koziol JA,et al. HFE hereditary hemochromatosis mutation in the USA. Lancet,2002,359:211 - 218.
作者等的遗传性血色病 HFE 突变研究证明:美国 C282Y 纯合子中,约 50% 有表型表达。

Harrison SA,Bacon BR. Hereditary hemochromatosis:Update for 2003. J Hepatol,2003,38:14 - 23.
遗传性血色病综述。

Parkkila S,Niemela O,Britton RS,et al. Molecular aspects of iron absorption and HFE expresion. Gastroenterology,2001,121:1489 - 1496.
血色病病理生理机制:铁吸收分子观和 HFE 表达。


(王贵才 译;郑伯承,黄丽丽 校)

# 卷 XVII

# 营养性疾病

# 第226章
# 营养与疾病防治

Cheryl L. Rock

## 定义

营养(nutrition)是人体利用食物产生的能量以维持健康、生长和所有脏器与组织正常运作的过程。临床营养侧重于营养与人类疾病发生和治疗的关系。营养是跨学科研究领域,立足于生物医学和行为科学。临床营养知识的基础包括与疾病相关的生物化学、代谢以及营养物和其他膳食因素在组织与细胞中的活动;疾病的病理生理对营养物生物利用率(bioavailability)和调节的影响;关注个人与群体的进食方式和行为;观察和分析流行病学研究结果;以及临床试验等。

营养物和食物的其他组分是有致病风险的重要环境因素。但不是所有接触同样营养或膳食因素的人,都会发生与此相关的疾病。膳食摄入情况相似而反应和结局各异,据信是遗传易感性(genetic susceptibility)不同所致,营养和遗传因素相互作用现已成为人们高度关注和研究的热点。

## 原理和一般性膳食建议

维持生命的必需膳食成分是水分,能量(以千卡〈kilocalories〉或千焦〈kilojoules〉计),某些脂肪酸,维生素,矿物质(包括电解质)等(表226-1)。其他膳食成分如碳水化合物(糖类)和非特异性氮源,也须摄入足够数量,以维持正常代谢活动,生物合成其他一些为正常功能所需也能在体内产生的化合物。过去几十年来,人们越来越认识到:膳食中有几种成分如纤维(fiber)和各种植物化学物质(phytochemicals)(植物中有生物活性的物质)虽非必需营养物,但是由于它们的生物活性和对分子及生理功能的影响,对疾病预防也有很大作用。

能量消耗主要包括休息时能量消耗(即为基础性生理和非随意功能支付的能量,一般占总能耗的60%~75%);食物热效应(占总能耗的10%);以及体力活动消耗的能量(一般占总能耗的15%~30%)。衰老使能量需要减少,主要是由于体力活动减少和去脂体重(lean body mass)和代谢活动的减低。成人能量需要通常估计为25 kcal/(kg·d),也可用不同预测公式来推算,要考虑的因素有年龄、活动水平和影响代谢率的其他情况(如发热,外伤等)。Harris-Benedict公式就是临床用来评估休息时能量需要的经典性预测公式(表226-2)。把这些数据转化为平均总能耗,即把计算到的数字乘以1.3。近年来

**表226-1**

**必需营养物**

| | |
|---|---|
| 水 | 维生素E |
| 能量(来自糖类,蛋白和脂肪肪) | 维生素K |
| 必需脂酸 | 维生素C |
| 亚油酸 | 叶酸 |
| α-亚麻酸 | 烟酸 |
| 氨基酸 | 核黄素 |
| 组氨酸 | 硫胺 |
| 异亮氨酸 | 维生素$B_6$ |
| 亮氨酸 | 维生素$B_{12}$ |
| 甲硫氨酸 | 生物素 |
| 苯丙氨酸 | 泛酸 |
| 苏氨酸 | 矿物质 |
| 色氨酸 | 钙;磷;镁;铁;锌;铜;锰;碘;硒;钼;铬 |
| 缬氨酸 | 超痕量元素 |
| 维生素 | 电解质 |
| 维生素A | 钠;钾;氯化物 |
| 维生素B | |

表 226-2

**估算成人休息时能耗(REE)的 HARRIS-BENEDICT 公式***

女子:REE(千卡/日)=65.5+9.56(体重)+1.85(身高)-4.68(年龄)

男子:REE(千卡/日)=65.5+13.75(体重)+5.0(身高)-6.75(年龄)

*体重为公斤数,身高为厘米数,年龄为岁。

以双标记水法①所作研究,已使我们对能量需要的认识大为提高。利用这种技术,可以切实测得不同年龄和性别的自由生活群体的平均总能耗(表 226-3)。通过这些研究,发现体重稳定的健康成人能量消耗,比(美国)全国调查和流行病学或临床研究报道的平均能量摄入高出很多。因此新资料证明人们反映或记录的食物消耗,对能量摄入量的估计是有很大不足的。

为健康成人推荐的蛋白摄入量是0.8 g/(kg·d),其中必需氨基酸所占份额较小。蛋白需要量受摄入总能量的影响。能量摄入高时,氨基酸摄入水平较低,即能达到氮平衡,而能量摄入低时,则须摄入较多蛋白,才能保持氮平衡。摄入氨基酸超过人体对这些化合物的需要时,会被用作能源而及时分解。美国多数成人摄入的蛋白量一般远远超过实际需要量(即超出>50%)。因此非收容状态下的成人(noninstitutionalized adults)不会发生蛋白摄入不足的问题,除非进食受到限制,在这种情况下,能量和蛋白摄入一般都是不足的(第 228 章)。

必需微量营养物(维生素,矿物质)及其他食物在生理性摄入(即可由膳食提供的量)和以药物学剂量摄入时表现的生物学作用是不同的。不仅如此,膳食中有生物学活性的成分包括必需微量营养物等,服用或摄入过多时,大多都会引起严重不良反应(第 231 章)。据美国普查资料,约近半数美国人在服用膳食增补剂。这些维生素和矿物质增补剂在某些情况下可能是有利的,如进食极为有限的病人,或需要特别增高非膳食摄入所能满足时。对这些病人要在服用剂量和按时服用上,加强监护。现在美国很多食品在维生素和矿物质上都作了“强化”(fortification),这是根据美国食品药品管理局(FDA)的指示进行的,也有是厂商为吸引顾客而刻意制作的。“强化”就是在制作过程中添加该食品正常情况下不含的营养物。如美国所有谷物制品中现在都已添加铁、叶酸、烟酸、核黄素和硫胺等物强化,谷物精品现已成为美国人铁和叶酸的重要来源。美国很多食品中还增

表 226-3

**574 份双标水测定荟萃分析得出的男女各年龄组平均总耗能量**

| 分组(岁) | 数量 | 总能耗(千卡/日) |
|---|---|---|
| 女子 | | |
| 1~6 | 21 | 1316 |
| 7~12 | 24 | 1914 |
| 13~17 | 26 | 2727 |
| 18~29 | 89 | 2488 |
| 30~39 | 76 | 2392 |
| 40~64 | 47 | 2345 |
| 65~74 | 24 | 2057 |
| >75 | 12 | 1459 |
| 男子 | | |
| 1~6 | 29 | 1459 |
| 7~12 | 32 | 2345 |
| 13~17 | 31 | 3373 |
| 18~29 | 56 | 3301 |
| 30~39 | 36 | 3421 |
| 40~64 | 15 | 2751 |
| 65~74 | 22 | 2637 |
| >75 | 34 | 2201 |

仿 Johnson RK, Coward McKenzie D. Energy requirement methodology. In Coulston AM, Rock CL, Monsen ER(eds). Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease; San Diego; Academic Press, 2001; pp 31-42.

添了钙,因此即使不吃乳制品,也很易得到需要的钙。

营养物和膳食中其他有用物质,都能通过食品充分摄入,食品种类之多,难以计数,制作技艺更是反映世界各地不同文化和人口特征。确定营养物的需要时,固然要考虑生命阶段和疾病情况,但是作为一份健康食谱,一般都要包括各种类型的食品,如蔬菜和水果,谷物或其他淀粉类食物,富含蛋白的食品,含必需脂类的食品,以及含钙丰厚的食品(如乳制品)等。没有一种或一类食品能提供所有必需营养物,各种食品各有特色,提供不同营养物,但组合在一起,就能满足人体的营养需要。就食品选择而言,日常健康膳食应包括面包、谷物、米饭或干面食② 6~11 份(servings);蔬菜3~5 份;水果2~4 份;肉、禽、鱼、干豆或坚果2~3 份(或总量5~9 盎司);牛奶、酸乳酪或干

①doubly labeled water methodology,是上世纪 80 年代发展起来的检测技术,可用于自由活动个体能耗的测算。原理是人体代谢形成的 $CO_2$ 中所含氧,能与水中的氧交换,并迅速达成平衡;因此人体水中的氧既能通过水也可以 $CO_2$ 形式排出,而水中的氢只能以水的形式排出,故氧的更新明显快于氢。以双标水估算 $CO_2$ 生成率就是立足于二者更新速率的差异。

②pasta,指加鸡蛋、牛奶或盐制成的干面食(如通心粉等)。

——译校者

酪2~3份。“份”是个比较模糊的概念,它的数量范围是考虑到不同年龄和活动程度所需能量和进食数量的个体差异。按此原则,谷物制品、蔬菜和水果一份通常是指1/2杯。乳制品份数指1杯(牛奶,酸乳酪)或1盎司(干酪)。以上健康膳食原则是按美国膳食方式而言的,酌加改变也能获得充分营养。如素食主义者(vegetarian)不吃肉、禽、鱼,但一般仍能从乳制品中获得足够的优质蛋白和所有必需微量营养素。绝对素食者(vegan)禁忌一切动物食品,则须采用强化食品,如强化豆浆,或另服增补剂,以保持维生素 $B_{12}$、钙和铁的适当摄入。

膳食与重大疾病风险相关性的有力证据,促使人们注意到如何把这些一般性原则转化为特定膳食选择。如成人和2岁以上儿童应建议低脂(而非通常高脂)乳类食品。鱼、瘦肉(瘦禽)、豆类和坚果比含高饱和脂肪的蛋白性食品(肥肉肥禽)更利于健康。一般说来,蔬菜、水果、谷物和谷制品,豆类,低脂乳制品等较多的膳食,各种病因性死亡率都较低,发生重大疾病包括心血管病、高血压、2型糖尿病和很多癌症的风险也较小。高纤维低脂肪膳食的能量密度(energy density)低,发胖的风险较小(第233章),在整个成年期,这样的膳食可能有助于保持而不是增加体重。脂肪的能量密度是糖类和蛋白的1倍(分别为9,4,4千卡/克),因此高纤维食品能使膳食的能量密度减低。

## 营养和疾病

膳食和食品选择,必要时膳食调整,可能是疾病预防的重要内容(一级、二级和三级预防),是处理某种情况或疾病的重要环节,也可能是某些疾病的主要治疗。疾病本身和治疗方式可能改变膳食摄入和营养状况,如手术处理、药物治疗等。病人生病时,进食不足,或使营养需要发生改变,必须进行膳食或营养干预,以防营养不良或营养物不足,影响与疾病或治疗有关的总体发病率与死亡率。

### 心血管病,高血压,卒中

营养因素是通过几种机制来防治心血管病的。首先营养因素是血脂异常的重要决定因素,影响凝血功能和血压,以及与动脉硬化(atherosclerosis)和血管内皮损害(如氧化应激,同型半胱氨酸毒性效应)有关的其他生物与生化机制。合理营养可以减少心血管风险,并使体重、血胆固醇、脂蛋白和血压等保持理想水平。

为使脂蛋白保持理想水平而提出的膳食建议是限制饱和脂酸(供热量<7%)含量丰厚的食品和胆固醇(<200 ng/d)的摄入,代之以谷物和不饱和脂肪酸(来自蔬菜、鱼、豆类、坚果等)。可使低密度脂蛋白(LDL)增加的膳食因素是饱和脂肪酸(来自肉类,禽类,奶油,椰油,棕榈油等)和反式不饱和脂肪酸(来自氢化植物脂和商品烤货)。膳食中胆固醇(来自蛋黄,脏器肉品,动物肉和脂肪)也能使LDL增高,但其作用仍小于饱和脂肪酸。可使LDL胆固醇减低的膳食因素是不饱和脂酸,最有利的是单不饱和脂酸(monounsaturated fatty acids)(来自橄榄油,菜子油,坚果,鳄梨等)。可溶性纤维(来自燕麦,蔬菜,水果)和豆蛋白(每日20~50 g)也能使LDL胆固醇减低。肥胖和糖类摄入增多,是葡萄糖耐受不良和2型糖尿病失控患者血浆甘油三酯浓度增高的主要营养因素。有利于减低心血管病风险的食品和膳食成分是蔬菜和水果,因为它们除含纤维和植物固醇外,还能提供抗氧化剂和叶酸。血胆固醇增高时的膳食疗法见表226-4。

有几种营养因素有助于保持正常血压,针对高血压的膳食原则亦已明确。除了保持正常体重和饮酒只限中度(每日酒精饮料2次以下)外,有助于控制高血压的膳食因素是限制钠摄入(目标是控制在每日2400 mg),多吃水果和蔬菜(每日5~9份),选用低脂乳品(每日2~4份)。多吃富含钾、镁、钙的食品,可使血压减低。流行病学研究发现:蔬菜和水果摄入量与卒中风险为反相关性。

**表 226-4**

**治疗成人血胆固醇增高的膳食成分建议***

| | |
|---|---|
| 饱和脂肪 | <7%(能量摄入总量) |
| 多不饱和脂肪 | 可达每日能量摄入总量的10% |
| 单不饱和脂肪 | 可达每日能量摄入总量的20% |
| 总脂肪量 | 能量摄入总量的25%~35% |
| 糖类摄入 | 约为能量摄入总量的50%~60% |
| 蛋白质摄入 | 约为能量摄入总量的15% |
| 膳食纤维摄入 | 20~30 g/d |
| 膳食胆固醇摄入 | <200 g/d |
| 能量摄入总量 | 与能量消耗持平,保持健康体重 |

*其他治疗选项还有可溶性纤维(10~25 mg/d)和植物固醇(2 g/d)。仿 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Programe (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA, 2001, 285:2486.

充血性心力衰竭的处理须限制钠量（一般 < 3000 mg/d）。慢性严重充血性心力衰竭病人发生心源性恶液质（cardic cachexia）的风险甚高，即在心脏病基础上发生的营养不良，可使病躯更为虚弱，功能更为衰竭。膳食咨询意在增加能量和蛋白摄入，一般是以少食多餐的方式达到，以利于病人的治疗。

## 癌症

流行病学、临床和实验室研究的大量证据提示：营养或膳食因素能影响癌症的发生、诊断后的预后以及癌症治疗期间病人的生命质量。目前估计美国所有癌症中，约1/3是与营养和膳食因素具体有关的。单由遗传因素引起的癌症，据信只占5%，其他都是遗传因素与环境（包括膳食）相互作用引起的。有证据表明与营养因素联系最密切的癌症，包括肺，口腔和食管，胃，结肠和直肠，乳腺，前列腺，卵巢，子宫颈，子宫内膜等癌。为减少癌的风险而提出的膳食建议见表226-5。

目前在营养与癌症研究方向上，人们越来越关注的是膳食中的保护因素。具体说来，流行病学和实验室资料都已提示蔬菜和水果以及这些食品中各种具有生物学活性成分的保护作用，特别是对肺、口腔、食管、宫颈和乳腺等处的癌症。但为澄清补充特异性微量营养素（如β-胡萝卜素，维生素E，维生素C等）对高危群体是否确有功效而作的随机对照试验，一般并未取得有利证据。但也有例外，即研究证明：补充钙剂（1200 mg/d）可使腺瘤性息肉（adenomatous polyps）的复发风险轻度减低，补硒（200 μg/d）可使前列腺癌风险减低。必须指出的是：后面这条是在检验补硒对皮肤癌复发风险而实施的临床试验中发现的，而不是对前列腺癌，因此它与前列腺癌的关系，现正由按此目标设计的更大临床试验检测中。从目前完成的膳食补充试验结果看来，膳食防癌是要对整个膳食方式进行改变，而不是添加膳食补充剂，才有可能收到更好效果。

**表 226-5**

**美国癌症协会有关膳食、营养和癌症预防的指导**

1. 健康食品多样化，强调植物性
   - 每天要吃不同蔬菜和水果5份以上
   - 全谷比精制谷物及糖类好
   - 限制红肉特别是高脂和精加工的红肉
   - 选择能保持健康体重的食品
2. 选择体力活动多的生活方式
   - 成人每周5日以上、每日30分钟以上至少中度活动；每天参加45分钟以上中度至剧烈活动，每周5日以上，可使乳腺和结肠癌风险更为减低
   - 儿童和青少年每天中度至剧烈体力活动不少于60分钟，每周不少于5日
3. 终生保持健康体重
   - 热量摄入与体力活动持平
   - 超重或肥胖者减肥
4. 酒精性饮料应加限制

由 Byers T, Nestle M, McTiernan A, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin, 2002, 52: 92 - 119. 惠允引用。

癌的存在和癌症治疗，特别是手术、放射和化学治疗，对营养状况都有不利影响。临床系列报道中，半数以上病人诊断癌症时体重都已大为减低，陷于营养不良境地，虽然消瘦和营养不良发生率可因癌瘤类型而有很大不同。癌症和癌症治疗可使病人对营养的需要增加，对正常消化、吸收和代谢也有影响。很多病人都有与治疗相关的副作用，如疲困，食欲不振，味觉改变，恶心呕吐，大便习惯改变等，这些都会使摄人充分能量和必需营养素的能力更为减低。治疗性副作用一般都是暂时性的，但有些人可能发生持久性改变，影响进食和保持最佳营养状态。诊断癌症的病人，营养上的主要问题是蛋白质和能量营养不良（第228章）。

患病和从癌症治疗恢复期间，通过膳食咨询，帮助病人满足营养方面的需要。如果主要问题是恶心时，针对性咨询对策就是吃冷的或室温食品，少食多餐。又如有吞咽问题的病人，完全由肠管补充营养，食品质地亦须调整，务使病人获得充分营养。能在癌症治疗期间保持体重和营养素储备的病人，可能更能耐受与治疗有关的副作用，恢复也更快。改善营养状态，保持体能，提高生命质量，在手术和其他癌症治疗中受到伤害的组织，也能更好地修复和重建。

比起探索营养因素与原发癌风险关系的研究来说，在已成功完成初期治疗的病人中，探索营养因素与疾病复发或总存活率关系的研究就相对为少。乳腺癌诊断时超重或肥胖的病人，在对这种关系作过检验的大部分研究中都是预后较差的，还有迹象显示：摄入蔬菜和由蔬菜、水果提供的营养素如β-胡萝卜素、维生素C等，与这些病人的总存活率直接相关。

## 糖尿病

2型糖尿病的活动平台虽是遗传易感性（genetic

susceptibility)建立的,但肥胖已被确认为重要的危险因素。膳食是糖尿病治疗的重要环节,为优化糖尿病控制,在膳食上已建立了处置对策,并在过去几十年中有了很大改进。对所有糖尿病人的膳食治疗目的都是取得和保持最佳代谢状况,包括使血糖水平达到或接近正常范围,血脂和脂蛋白水平达标,血压保持在血管病低风险水平。除以上代谢控制方面的指标外,糖尿病患者膳食治疗的其他目标还有保持正常生长和发育(如无不妥),预防和治疗并发症。

目前对糖尿病处理中的膳食建议归纳如表226-6。无论1型还是2型糖尿病,主要关注的都是糖类摄入问题,因为它是直接影响血糖的宏量营养素。对1型糖尿病来说,控制血糖最好是按进餐的糖类总量来调节胰岛素,而不是相反,虽然在必须采用固定剂量胰岛素时,保持逐日摄入糖量稳定性是有帮助的。心血管病是糖尿病的一项主要并发症,但可使糖尿病者血脂保持正常的最佳膳食,可能与对很多无糖尿病者提出的膳食要求是不同的,具体说来,高糖低脂膳食如果同时未使体重减轻(而这常是它的目的),就对血脂可能起到不利影响,因为这样的膳食会促使甘油三酯的浓度增高。但是单不饱和脂肪含量高的膳食

**表 226-6**

**当前糖尿病处理中的膳食建议**

| 膳食因素 | 建议 |
|---|---|
| 糖类 | 糖类和单不饱和脂肪应占能量摄入的60%~70%(须考虑代谢情况和是否要减肥)。正餐和点心中糖类总量比糖的来源和类型更重要 |
| 蛋白质 | 蛋白质按常量摄入(占能量摄入15%~20%),不做调整,除非肾功能已有改变 |
| 脂肪 | 饱和脂肪占能量摄入10%以下(LDL胆固醇≥100 mg/dL时应<7%) |
| 胆固醇 | 限制膳食中胆固醇<300 mg/d(LDL胆固醇≥100 mg时应<100 mg/dL) |
| 能量平衡 | 减少能量摄入和体重轻度减低,能使2型糖尿病者胰岛素抗性和血糖改善 |
| | 强调改变生活方式(包括增加体力活动)的结构性方案是最佳治疗方案,促使体重减轻并保持这种效果 |
| 微量营养素 | 尚无明确证据显示常规补充维生素或矿质有何功效 |
| 乙醇 | 每日摄入量应加限制(男子每日酒精性饮料2份以下,女子1份以下) |
| | 应在进食时饮酒,以减少低血糖风险 |

LDL=低密度脂蛋白。

仿Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA. et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care, 2002, 25:148.

可使体重增加,如果能量摄入总量也同时增长的话。在为1型和2型糖尿病人制定膳食方案时,糖类和不饱和脂肪酸在膳食中各占多少,必须根据二者的代谢影响因人制宜,区别对待。

历史上糖尿病人都被告知要回避糖类,特别是蔗糖和含蔗糖的食品,但是现在研究证明:膳食中蔗糖的增血糖作用并不比同等热量的淀粉为甚。因此现在主张在正餐和小吃总糖量摄入范围内,允许摄入蔗糖和含蔗糖食品,只是按病人意愿,以这些食品取代其他途径的糖类摄入。为使营养素总体摄入合理,像一般公众一样,糖类摄入也应以营养素密集的糖类(如谷物,蔬菜,水果,豆类)为主。

食品的血糖指数(glycemic index)即不同糖类吃后对血糖立即产生的反应,曾被用于糖尿病控制,但现在发现此举对血糖并非都能获得有意义的改善。现有证据也不支持常规补充抗氧化剂微量营养素的作法,尽管氧化应激反应如何引起糖尿病人并发症的问题,仍是人们关注的热点。进食时中度饮酒,对血糖和胰岛素都不会产生急性影响,所以现在主张在正规膳食计划之外,允许中量饮酒(如有此愿望)。没有证据表明对糖尿病人的蛋白摄入应常规限制。但对已有微量白蛋白尿(microalbuminuria)的病人,可将蛋白摄入减为每日0.8~1.0 g/kg(体重)(体重为标准体重115%以上时按校正体重),已有明显肾病时,每日0.8 g/kg(体重),以使肾病发展放慢。

## 其他疾病和情况

在其他慢性病的防治中,营养因素和膳食调整也能起到重要作用。如慢性肾病时限制蛋白、磷、钠、钾和液体摄入,以及为优化营养处理而定时实施的医疗监护。营养不良已证明是事关慢性肾病患者死亡的重要危险因素,而提供膳食咨询,可使这些病人在食品选择和总体摄入上获得改善。限制蛋白、钠和液体摄入,是慢性肝病处理的重要环节,如有脂肪吸收不良情况,应补充可与水混合的脂溶性维生素。还有很多胃肠道病变如炎症性肠病(inflammatory bowel disease)的处理,也须注意保持良好的营养状态,因为这个脏器系统的中心任务就是营养物的吸收、代谢和排出。营养因素似与某些神经变性类疾病如Alzheimer病和Parkinson病的发病风险及病情进展有关。这些病人的体重减轻,主要是进食减少所致,并常与语言障碍有关,而这是可以通过早期干预和膳食治疗加以防止的。有关不同慢性病防治中的营养作用和

具体疗法的更详讨论，读者可参考 Coulston 等的专著（本章"推荐阅读"）。

## 急性病、手术和外伤时的营养

包括传染病在内的很多不同病因的临床常见情况，都对营养状态产生不利影响，而注意解决它们在营养上的需要，就能使这些问题得到最佳处置。感染性疾病可使休息时能量消耗增多，在细胞因子和其他代谢因素介导下，组织分解超过合成（同化）。如再伴有食物摄入的减少（这是急性病时常有的现象），能量失衡就会导致消瘦而致免疫反应障碍。营养不良可使传染病的死亡率增加，因为它影响免疫活性（immunocompetence），也使病程和住院时间延长。

手术、烧伤和外伤时的激素及其他代谢改变，影响营养素的获取和代谢，在这些情况下，如不进行营养干预，是难以保证能量和必需营养物的摄入的。即使不存在外伤，手术本身亦已证明可使能量消耗增多，改变葡萄糖代谢，加速蛋白更新，即造成分解代谢情况。手术前如时间允许，应矫治营养缺乏，并建立合理储备。如有营养不良，而推迟手术不致有害，则改善营养状态后手术，可使并发症减少，整个结局改善。术后 10 日内不能恢复正常经口进食的病例，应予营养支持（肠道或静脉）（第 229 章，第 230 章）。给予充分能量和氨基酸，似不能改变手术、烧伤和外伤的代谢亢进状态，但可使体重减轻、横纹肌损失和负氮平衡减轻。如再进一步供应足够能量、蛋白和微量营养素，就能推动正常愈合进程，减少感染等继发问题的风险。

## 推荐阅读

Byers T, Nestle M, McTiernan A, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin, 2002, 52: 92 – 119.

美国癌症协会就营养和癌症预防以及减少癌症风险而在膳食方面提出的指南。

Coulston AM, Rock CL, Monsen ER (eds). Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease. San Diego: Academic Press, 2001.

专著：《营养与疾病防治》，对临床营养原理、营养因素在疾病防治中的作用等论述甚详，特别是当前科学论证、临床应用和今后研究方向等内容。

Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabertes with lifestyle intervention or metformin. New Engl J Med, 2002, 346: 393 – 403.

本文是糖尿病预防研究组的专题报告，指出膳食调整和体力活动可使高危者中 2 型糖尿病发生率减低。

Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA. et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care, 2002, 25: 148 – 198.

复习有关文献，讨论糖尿病处理中循证营养原理和当前营养建议。

Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA Dietary Guidelines revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. Circulation, 2000, 102: 2284 – 2299.

美国心脏协会 2000 年膳食指南（修订），就心血管病（包括高血压）防治提出的膳食建议，对建议依据及其科学基础论述甚详。

（王贵才 译；王小磊，黄丽丽 校）

# 第227章
# 营养评估

Bruce R. Bistrian

临床医学上的营养评估,主要目的有三:确定营养不良的存在及其类型;确定危及健康的肥胖;为病人提出合适的膳食方案,以防今后发病。本章将着重讨论蛋白质-能量(缺乏)性营养不良(protein-energy malnutrition),因为它发生最多,对疾病转归的影响重大。其他缺乏病意义要小得多,因为它们大多与蛋白质-能量缺乏性营养不良或特定疾病状态偕发,如酒精性肝病时的硫胺缺乏和吸收不良状态时的脂溶性维生素缺乏等。经典型营养缺乏病无论是原发还是继发的,本卷他处另有陈述。近20年来肠外和肠道治疗措施的广泛应用,几乎任何疾病状态都能借此获得适当营养,也使有关蛋白质-能量缺乏性营养不良和营养评估,成为一切基层医务工作者都需具备的基础知识(第228章)。

## 临床营养评估

临床对蛋白质营养状态的评估,主要是根据临床病史、简单人体测量(anthropometry)和几种分泌蛋白水平的测定。详细了解膳食情况有时虽不无助益,但在多数情况下,只要了解病人是否按医生要求的食谱进食,饮酒多少,是否习惯性服用膳食补充剂,包括维生素、矿物质和草药等,就能达到目的。能随意离床活动的病人,如能保持通常和适当的体重,一般即可认为不致因膳食不足而发生严重微量营养素缺乏。在无体重减轻及症状的情况下,孤立性维生素缺乏是很少发生的,但叶酸和维生素 $B_{12}$ 可能例外。营养性贫血虽有,但如无内在疾病及体重减轻,则膳食缺乏在与叶酸及维生素 $B_{12}$ 有关的贫血上,作用也是微不足道的。只有铁缺乏才是膳食性贫血的合理病因。另一方面,深入了解膳食情况,提出膳食要求,对伴有体重减轻、腹部痉挛性疼痛或腹泻的脂肪吸收不良类情况,可能很有助益。这方面的评估,最好由营养医师(dietitians)主持。深入检查蛋白质-能量缺乏性营养不良及由此所致维生素和矿物质缺乏,通常只在已发现蛋白质-能量缺乏性营养不良或某一特定疾病干扰营养素代谢如乳糜泻(celiac disease)、恶性贫血或营养与药物相互作用时,才有必要。即使如此,重点也要放在可能发生的营养缺乏上。如脂肪吸收不良时,应检测脂溶性维生素 A,D,E,K 以及重要的二价和三价阳离子($Ca^{2+}$,$Zn^{2+}$,$Mg^{2+}$,$Fe^{2+}$,$Fe^{3+}$)。如已切除回肠,应测定血清维生素 $B_{12}$ 水平。短肠综合征(short-gut syndrome)引起体重减低时,应测定脂溶性维生素、叶酸、维生素 $B_{12}$、钙、镁、锌、铁。腹泻量大时,应测定体液状态(血尿素氮,肌酐,血清钠)和酸碱平衡($CO_2$ 结合力、氯化物、钾、尿、动脉血 pH)。

接受急症护理的住院病人中,约25%~50%有临床表现明显的消瘦(marasmus)和低白蛋白血症性营养不良(hypoalbuminemic malnutrition)。这些病人中,很多都能受惠于营养支持疗法,故须进行全面的临床营养评估,包括膳食史、体检和实验室检查,以证实临床印象。病史须记载体重减轻发生时间和数量,内科病史,用药情况,胃肠症状(腹痛、腹泻、咽下困难等),膳食习惯(每日进餐少于2次,饮酒情况,牙齿状况),生活习惯(单独进食,生活自理但进食需人协助),经济状况(有足够的经济能力购置食品),以及精神状况(特别是有无抑郁症状)等。老人尤须关注后面这种情况,因为他们以此而致营养不良的也较多。

是否需要给予营养性支持,主要决定于3项因素:(1)蛋白质-能量性营养不良的存在和程度,主要反映在体重减轻和血清白蛋白水平上;(2)有无系统性炎症反应存在及其程度,除血清白蛋白水平外,还表现在发热、白细胞和杆状核粒细胞增多上;(3)营养摄入不足的实际或估计时间。营养状况良好的人,能量和蛋白储备足以应付7~10日的中等程度系统性炎症反应,不致发生营养方面的不良后果。系

表 227-1

成年病人营养不足的临床症状与体征

| | 临床症状或体征 | 营养素 |
|---|---|---|
| 全身 | 消瘦,"皮包骨"样 | 热量 |
| | 食欲丧失 | 蛋白质-能量,锌 |
| 皮肤 | 银屑病样皮疹,湿疹性脱屑 | 锌,维生素 A,必需脂肪酸 |
| | 苍白 | 叶酸,铁,维生素 $B_{12}$,铜 |
| | 毛囊性角化过度 | 维生素 A,维生素 C |
| | 毛囊周围淤点 | 维生素 C |
| | 鳞片状皮炎 | 蛋白质-能量,烟酸,核黄素,锌 |
| | 淤紫 | 维生素 C,维生素 K |
| | 色素沉着性改变 | 烟酸,蛋白质-能量 |
| | 阴囊皮病 | 核黄素 |
| | 皮肤增厚、干燥 | 亚油酸 |
| 头 | 颞肌消瘦 | 蛋白质-能量 |
| 毛发 | 稀疏,色素失常 | 蛋白 |
| | 毛易拔出 | 蛋白 |
| | 螺旋状发 | 维生素 C |
| 眼 | 夜盲史(光眩后视觉恢复亦有障碍) | 维生素 A,锌 |
| | 畏光,视物模糊,结膜炎 | 核黄素,维生素 A |
| | 角膜血管增生 | 核黄素 |
| | 干燥,Bitot 斑,角膜软化 | 维生素 A |
| 口 | 舌炎 | 核黄素,烟酸,叶酸,维生素 $B_{12}$,吡哆辛 |
| | 牙龈出血 | 维生素 C,核黄素 |
| | 唇干裂 | 核黄素,吡哆辛,烟酸 |
| | 口角炎 | 核黄素,吡哆辛,烟酸 |
| | 味觉减退 | 锌 |
| | 舌皲裂 | 烟酸 |
| | 舌萎缩 | 核黄素,烟酸,铁 |
| | 鼻唇脂溢 | 吡哆辛 |
| 颈 | 甲状腺肿 | 碘 |
| | 腮腺肿大 | 蛋白质 |
| 胸 | 胸壁串珠样改变 | 维生素 D |
| 腹 | 腹泻 | 烟酸,叶酸,维生素 $B_{12}$ |
| | 腹胀 | 蛋白质-能量 |
| | 肝肿大 | 蛋白质-能量 |
| 四肢 | 浮肿 | 蛋白质,硫胺 |
| | 骨软化 | 维生素 D,钙,磷 |
| | 骨压痛 | 维生素 D |
| | 骨痛,关节痛 | 维生素 C |
| | 肌肉消瘦、软弱 | 蛋白质,热量,维生素 D,硒,氯化钠 |
| | 肌痛与压痛 | 硫胺 |
| 指(趾)甲 | 匙形改变 | 铁 |
| | 横线 | 蛋白质 |
| 神经 | 手足搐搦 | 钙,镁 |
| | 感觉异常 | 硫胺,维生素 $B_{12}$ |
| | 反射消失,垂腕,垂足 | 硫胺 |
| | 震动感和位置觉丧失 | 维生素 $B_{12}$ |
| | 共济失调 | 维生素 $B_{12}$ |
| | 痴呆,定向障碍 | 烟酸 |
| 血液 | 贫血 | 维生素 $B_{12}$,叶酸,铁,吡哆辛 |
| | 溶血 | 磷,维生素 E |

统性炎症反应程度较重,或原来已有蛋白质-能量性营养不良存在,耐受半饥饿的时间将大为缩短(半饥饿是指摄入的能量和蛋白,不到所需量的50%)。

## 体重减轻

新近体重非意愿性减轻10磅或日常体重5%以上,应立即注意追查潜在病变或社会情况。单由体重减轻,还不能区分组织丧失的成分,半饥饿状态时无脂组织(lean tissue)损失量为25%~30%,饥饿加损伤后可达50%。因此非意愿性体重减轻10磅以上,即表明须作全面营养评估。体重减轻幅度在日常体重10%以上时,应想到蛋白质-能量性营养不良会使生理功能受到影响,特别是肌力和耐力的影响。体重减轻20%以上,应认为严重蛋白质-能量性营养不良,多数脏器系统都会受到明显影响。这样的人拟做择期大手术,当可受惠于手术前的适当营养支持,至少术后亦应及早进行营养干预。如拟做姑息性或根治性放射疗法或系统性化学治疗,治疗期间应通过营养补充、管饲及胃肠道外营养(按序应用),提供适当营养支持。但如体重减轻已是末期系统性疾病(如癌症、末期肝病、获得性免疫缺陷综合征)的表现,已无重大治疗或有效疗法可言,则介入性营养支持即鲜有必要。

## 体检

由病人外观和皮肤、毛发、眼、口、指(趾)甲等情况,虽然也能发现营养不良的线索(表227-1),但维生素、必需脂肪酸和微量金属元素缺乏的体检所见,还是相对不敏感和非特异性的。就蛋白质-能量性营养不良而言,体检时只能发现半饥饿的消瘦型。皮下脂肪和横纹肌损失表现为颞部下陷、四肢瘦弱、手掌肌消瘦,偶见浮肿。儿童的恶性营养不良("夸希奥科病")(kwashiorkor)虽以严重浮肿和大腹便便(由于肝肿大及腹水)为特征,但低白蛋白血症性营养不良时却很少有这样的临床表现。

体检中最实用的指标是体重,以对健康群体的相对值表示。体重和身高都很易得到,对比标准亦已明确(表227-2)。还有更新的标准提出,但它们是反映

**表227-2**

**25岁以上成年男女标准体重(磅)与身高(英尺)关系***

| 男(中等身材) | | | | 女(中等身材) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 身高 | | 体重(lb) | | 身高 | | 体重(lb) | |
| 英尺 | 英寸 | 范围 | 中点 | 英尺 | 英寸 | 范围 | 中点 |
| | | | | 4 | 8 | 93~104 | 98.5 |
| | | | | 4 | 9 | 95~107 | 101 |
| | | | | 4 | 10 | 98~110 | 104 |
| | | | | 4 | 11 | 101~113 | 107 |
| | | | | 5 | 0 | 104~116 | 110 |
| 5 | 1 | 113~124 | 118.5 | 5 | 1 | 107~119 | 113 |
| 5 | 2 | 116~128 | 122 | 5 | 2 | 110~123 | 116.5 |
| 5 | 3 | 119~131 | 125 | 5 | 3 | 113~127 | 120 |
| 5 | 4 | 122~134 | 128 | 5 | 4 | 117~132 | 124.5 |
| 5 | 5 | 125~138 | 131.5 | 5 | 5 | 121~136 | 128.5 |
| 5 | 6 | 129~142 | 135.5 | 5 | 6 | 125~140 | 132.5 |
| 5 | 7 | 133~147 | 140 | 5 | 7 | 129~144 | 136.5 |
| 5 | 8 | 137~147 | 144 | 5 | 8 | 133~148 | 140.5 |
| 5 | 9 | 141~155 | 148 | 5 | 9 | 137~152 | 144.5 |
| 5 | 10 | 145~160 | 153 | 5 | 10 | 141~156 | 148.5 |
| 5 | 11 | 149~165 | 157 | | | | |
| 6 | 0 | 153~170 | 161.5 | | | | |
| 6 | 1 | 157~175 | 166 | | | | |
| 6 | 2 | 162~180 | 171 | | | | |
| 6 | 3 | 167~185 | 176 | | | | |

*假定男子鞋跟高1英寸,妇女高2英寸;室内服装男子重5磅,妇女3磅,减去后即为裸重和裸高。

仿 Metropolitan Life Insurance Company Statistical Bulletin 1959,4:1.

美国人中肥胖者日见增多的现状。实际上，利用1959年标准，即可诊断明显蛋白质－能量性营养不良（体重＜标准体重85%，大致相当于第5百分位数）和明显肥胖（指可使死亡风险增加的肥胖，＞标准体重130%以上）。虽然在体重大于标准体重85%以上时常有严重蛋白质－能量性营养不良发生，因为此前很可能有过肥胖，一般是由测量体重减轻百分数或上臂发现的。卧床病人可用带尺测定身高，在某些情况下，病史也是可信的。影响体重和身高作为蛋白质－能量性营养不良评估价值的主要变数是疾病所致水分潴留情况，此时体重增加未必真能反映去脂质量即蛋白质含量的增加。低白蛋白血症性营养不良时，液体潴留问题更大，因为此时由于醛固酮、抗利尿激素和应激反应对胰岛素分泌的刺激，都可造成钠与水潴留。但病人在诊室初次就诊和刚住院时，液体潴留实不常见，除非是心衰、末期肝病和严重肾病之类情况时，基础病变已使水的代谢失常。

人体质量指数（body mass index）即体重指数（BMI），为体重公斤数除以身高数的平方（kg/m²），近来作为营养评估指标，应用广泛，这是由于它有两项重要特性：这种测定对身高为相对独立性，而且无分男女，都可适用同样标准。营养正常是指BMI为18～25以下；＜18.5为显著蛋白质－能量缺乏性营养不良；25至30以下为超重；30以上为肥胖。欠发达国家资料提示：BMI对结局的提示比体重和身高要好。

## 上臂测量

人体脂肪约50%在皮下，因此以皮摺测径器（skinfold calipers）测量三头肌皮摺，不失为估计体脂的最便捷方法。美国健康与营养调查（Ⅰ和Ⅱ）已给出皮摺测量标准，它们是由美国人口的概率抽样（probability sample）得来的。一般以＜第5百分位数为异常（表227-3）。三头肌皮摺（TSF）主要用于上臂肌围（AMC）或上臂肌区的测定：

$$AMC(cm) = 臂围 - (\pi)(TSF\langle mm\rangle)/10$$

如以第5或10百分位数为截止点，上臂肌围就是蛋白质－能量性营养不良的一项特异性测定，尤其适用于体重不能准确反映情况或已不敏感的浮肿和截肢等病人时。三头肌皮摺和上臂肌围测定最宜于消瘦型营养不良及混合性病变时的检查。几乎所有营养师都能熟悉上臂测量技术。

**表227-3**

**NHANES得到的美国男女三头肌皮摺（TSF）和上臂中段肌围（MUAMC）的第5、10、50百分位数**

| 年龄组 | MUAMC(cm) 百分位数 | | | TSF(mm) 百分位数 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第5 | 第10 | 第50 | 第5 | 第10 | 第50 |
| **男子** | | | | | | |
| 18～24 | 23.8 | 24.8 | 27.9 | 4.5 | 6.0 | 11.0 |
| 18～24 | 23.5 | 24.4 | 27.2 | 4.0 | 5.0 | 9.5 |
| 25～34 | 24.2 | 25.3 | 28.0 | 4.5 | 5.5 | 12.0 |
| 35～44 | 25.0 | 25.6 | 28.7 | 5.0 | 6.0 | 12.0 |
| 45～54 | 26.0 | 26.9 | 28.1 | 5.0 | 6.0 | 11.0 |
| 55～64 | 22.8 | 26.4 | 27.9 | 5.0 | 6.0 | 11.0 |
| 65～74 | 22.5 | 23.7 | 26.9 | 4.5 | 5.5 | 11.0 |
| **女子** | | | | | | |
| 18～24 | 13.4 | 19.0 | 21.8 | 11.0 | 13.0 | 22.0 |
| 18～24 | 17.7 | 18.5 | 20.6 | 9.4 | 11.0 | 18.0 |
| 25～34 | 18.3 | ·18.9 | 21.4 | 10.5 | 12.0 | 21.0 |
| 35～44 | 18.5 | 19.2 | 22.0 | 12.0 | 14.0 | 23.0 |
| 45～54 | 18.8 | 19.5 | 22.2 | 13.0 | 15.0 | 25.0 |
| 55～64 | 18.6 | 19.5 | 22.6 | 11.0 | 14.0 | 25.0 |
| 65～74 | 18.6 | 19.5 | 22.5 | 11.5 | 14.0 | 23.0 |

NHANES＝美国健康与营养调查（Ⅰ）

由Bishop CW, Bowen PE, Ritchy SJ. Norms for nutritional assessment of American adults adults by upper arm anthropometry. Am J Clin Nutr, 1981, 34: 2530－2539.

## 血清蛋白

虽然问题不少,但测定血清白蛋白水平由于历史悠久,仍旧是营养评估的传统指标,继续用于蛋白质-能量性营养不良两种主要类型的划分。低白蛋白血症(hypoalbuminemia)无论对住院还是门诊病人,都是发病率和死亡率的重要提示因素。也许除遗传性血中白蛋白缺失症(hereditary analbuminemia)、肾病(nephrosis)时流失过多和个别失蛋白肠病(protein-losing enteropathy)外,低白蛋白血症的出现,几都表明系统性炎症反应的存在,从而可以肯定有一伴有食欲不振效应的疾病存在和免疫功能的低下。假定白蛋白的半衰期是18~20日,每日分割补偿率约10%,则当应激反应消失时,血清白蛋白约需进食2周才能恢复正常。其他蛋白如转铁蛋白(transferrin)、前白蛋白(pre-albumin)和视黄醇(维生素 $A_1$)结合蛋白(retinol-binding protein)的半衰期分别是7日、2日和1/2日,损伤时水平亦可迅速下降,但因半衰期短,应激消失后,恢复也较快。但血清转铁蛋白还因含铁状态而异,前白蛋白及视黄醇结合蛋白则与膳食中糖量和肾功能有关。因此这些蛋白在提示应激反应的存在和轻重上,并不比白蛋白更好。

## 营养治疗及其评估

用于基础性营养评估的指标,也可用于治疗效验的评估,但有些地方须加注意。一位处于应激状态的住院病人,接受营养支持期间的每日体重改变,一般是反映液体平衡的变动,而不是能量平衡的反映。但对能走动的病人,体重增减很可能是反映蛋白质营养状态和体内脂肪情况,因为他们的内在病变一般不是很重的。但是即使是以最敏感的方法检测去脂体重的改变,也不能使较重病变时的诊断水平大为提高。同位素稀释和水下称重(underwater weighing)等测定体内总水量进而推导去脂组织的技术,也不能解决疾病时去脂组织含水状况的扭曲问题。改以体内蛋白总量估计去脂组织,如体内钾总量测定,也不合适,因为钾/氮比例关系可因病而异。新技术多频人体电阻(multi-frequency body impedance),则不失为一简便、准确、非介入性方法,可以从中区分细胞内和细胞外水分,再由前者估算去脂组织。

非应激的消瘦病人,通过适量蛋白与热量摄入,根据能量正平衡情况,应能取得2~6 g/d的正氮平衡(60~180 g去脂组织),而使体重缓渐增长。如每日摄入热量多出300千卡,约合去脂组织120 g(100千卡当量)加用于脂肪的200千卡(22 g),共约140 g左右,即每日增重约1/3磅。体重增加超逾此数,可能是膳食中糖类刺激胰岛素分泌所致钠、水潴留。减少盐、限制水分摄入,能改善这种水合过度的情况。低蛋白血症性营养不良病人如已无应激反应,在同样营养疗法下,也能获得类似的组织增量,但在消肿期间体重改变常较小,血清白蛋白可在2~4周后恢复正常,视黄醇结合蛋白、前白蛋白和转铁蛋白等则恢复较快。处于应激状态的低白蛋白血症性营养不良病人,适当营养支持虽不易使去脂组织增加,但也能使其他重要功能得到改善,如创口愈合,免疫活力恢复等。系统性炎症反应和限制活动水平,都能使横纹肌恢复效能减低,而横纹肌约占体重的30%和代谢活跃的去脂组织的75%。肌力和耐力功能试验如握力测定(hand dynomometry)即很实用。同样,其他生理功能和日常生活中活动功能的任何减低,也会使蛋白质-能量性营养不良加重。

虽然现在以轻便间接热量计很易准确测定热量消耗,但在大多数临床情况下,只需对能量消耗进行评估。能量总消耗包括3个部分,即基础性能量消耗(约占总消耗的55%~65%),食物的热效应(约占总消耗的10%),活动性能耗(总消耗中的其他部分)。大多数安静状态的非卧床病人,每日能量摄入30~35千卡/公斤,即能保持需要,再根据体重改变,每2周作200~300千卡的增减调整。虽然重度烧伤或外伤的青年病人,急性期可能每日需要35~40千卡/公斤能量,以满足总能耗的需要,但能量摄入以糖类为主(>35千卡/公斤)时,发生高血糖症的概率明显增高。近来有证据强烈提示血糖>200 mg/dL是院内感染的重大危险因素,因此以胰岛素或减少能量摄入(或二者兼用)的方法加强血糖控制甚为重要。但对大多数因机械或感染性并发症而须作介入性营养支持的手术后病人来说,一般约25千卡/公斤即能满足能量需要,不要超过30千卡/公斤,因为他们年龄较大,活动和能量消耗都较少。注意不要对他们造成供食过多的问题。

## 推荐阅读

McCowen K, Malhotra A, Bistrian B. Stress-induced hyperglycemia. Crit Care Clin, 2001, 17: 107 – 124.
有关应激性高血糖症的评述，强调危重病人以胰岛素精心控制血糖（ <110 mg/dL），可使发病率和死亡率减低。

Pablo AM, Izaga MA, Alday LA, et al. Assessment of nutritional status on hospital admission: Nutritional scores. Eur J Clin Natr, 2003, 57: 824 – 831.
住院时营养状态的评估表明：营养不良的情况在住院病人中实很常见，可用几种不同的简捷方法测得。

van den Berghe G, Wouters P, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med, 2001, 345: 1359 – 1367.
对住院危重病人的大规模临床随机试验证明：严格胰岛素治疗，可使住院期间死亡率减低34%，脓毒感染、急性肾衰、长期呼吸支持、输血及重症多神经病等亦明显减少。

（王贤才，郭景甫 译；曾汉英，梅家旺，黄丽丽 校）

# 第228章
# 蛋白质-能量性营养不良

Samuel Klein

正常营养状态反映营养摄入和营养需要的健康关系。如果摄入和需要失去平衡,经过一定时间,就会发生营养不良,表现为中间代谢、脏器功能和人体组成的改变。所谓**蛋白质-能量(缺乏)性营养不良**(protein-energy malnutrition;PEM)是指宏观的营养缺乏综合征,包括恶性营养不良("夸希奥科")(kwashiorker)、消瘦(marasmus)、儿童中营养性侏儒(nutritional dwarfism)以及儿童和成人中与疾病或损伤有关的消耗等。

原发性蛋白质-能量性营养不良是摄入不足所致,常见于儿童和老人。与原发性蛋白质-能量性营养不良有关的功能和结构性改变,经过营养治疗后,常能恢复。但长期持续的原发性蛋白质-能量性营养不良,也能使脏器功能和生长发生不可逆转的改变。

继发性蛋白质-能量性营养不良是疾病引起的,疾病影响食欲、消化、吸收和营养素代谢,可分为3大类(常有重合):(1)影响胃肠道功能的疾病;(2)消耗性疾病;(3)危重病变。胃肠病可因黏膜前(消化不良)、黏膜(吸收不良)或黏膜后(淋巴阻塞)等缺陷而导致蛋白质-能量性营养不良(表228-1)。胃肠功能失常所致蛋白质-能量性营养不良的营养状态,通过膳食调整,肠管饲食或胃肠道外营养,提供适当营养支持,常能恢复正常。消耗性疾病如癌症、获得性免疫缺陷综合征、风湿性疾病等,都以慢性病情况下非意愿性体重和肌肉质量的丧失为特征。这些病人的体质消耗常由于:(1)与食欲不振(可能还有胃肠功能失常)有关的营养摄入不足;(2)代谢异常所致调节激素和细胞因子改变。这类病人由于代谢失常所致肌肉丧失,比单纯禁食和半禁食病人为甚。营养支持不能使肌肉质量恢复,除非内在炎症性病变亦获纠正。营养支持后的体重增加,开始一般是脂肪质量和体内水分增加造成的,去脂质量并无明显增加。重病时的代谢改变,表现为能量消耗、内源性葡萄糖生成、脂肪和蛋白质分解等的增加。因此危重病人对蛋白和能量的需要是增加的。但积极提供营养支持,如内在疾病或损伤未获纠正,去脂组织的净丧失虽能减少,仍不能完全防止。

## 儿童的蛋白质-能量性营养不良

儿童营养不足(undernutrition)与成人不同,会影

**表228-1**

**消化不良和吸收不良性疾病的分类**

| 原发异常 | 病理生理 | 疾病代表 |
|---|---|---|
| 黏膜前缺陷 | 胰腺功能减退 | 慢性胰腺炎 |
| | | 囊状纤维化 |
| | | 胰管阻塞 |
| | 细菌增生 | 动力性病变 |
| | | 盲袢综合征 |
| | | 小肠憩室 |
| | 胃排空和肠通过加速 | 胃手术后综合征 |
| 黏膜缺陷 | 肠管长度不足综合征 | 肠切除后 |
| | | 谷胶过敏性肠病 |
| | | 免疫增生性小肠病 |
| | | 放射性肠炎 |
| | | 肠缺血 |
| | | 艾滋病(AIDS)肠病 |
| 黏膜后缺陷 | 淋巴管阻塞 | 先天性肠淋巴管扩张 |
| | | Milroy综合征 |
| | | 继发性肠淋巴管扩张 |
| | | 腹膜后癌 |
| | | 淋巴瘤 |
| | | 腹膜后纤维化 |
| | | 慢性胰腺炎 |
| | | 结核病 |
| | | 结节病 |
| | | Crohn病 |
| | | Whipple病 |
| | | 缩窄性心包炎 |
| | | 慢性充血性心力衰竭 |

表 228-2

WATERLOW 儿童蛋白质-能量性营养不良分类

| 特征 | 正常 | 轻度 | 中度 | 重度 |
|---|---|---|---|---|
| 体重/身高(消瘦型) | | | | |
| NCHS 标准中位数% | 95~110 | 80~89 | 70~79 | <70 |
| NCHS 中位数 SD | +Z~-Z | -1.1 Z~-2 Z | -2.1 Z~-3 Z | <-3 Z |
| 身高/年龄(矮小型) | | | | |
| NCHS 标准中位数% | 95~105 | 90~94 | 85~89 | <85 |
| NCHS 中位数 SD | +Z~-Z | -1.1 Z~-2 Z | -2.1 Z~-3 Z | <-3 Z |

NCHS=美国卫生统计中心。SD=标准差;Z=1 SD。

响到生长和发育。对儿童营养不足的了解,主要来自不发达国家的观察和研究,那里由于贫穷、食品供应不足和卫生状况不良,导致蛋白质-能量性营养不良高度流行。Waterlow 营养不良分类是考虑儿童生长和营养不足对成长的影响,认为可以通过儿童体重对身高(消瘦型)和身高对年龄(矮小型)的关系,评估营养状况(表 228-2)。以上儿童中蛋白质-能量性营养不良的 3 大临床综合征,归纳如表 228-3。三者虽分别归类,但可同时出现在同一病人。

## 消瘦

体重减轻和皮下脂肪及肌肉质量明显缺失,是儿童消瘦的特征。由于脂肪和肌肉丧失,肋骨、关节和面骨突显。皮薄、松弛而多褶。

## 恶性营养不良

"夸希奥科"(kwashiorkr)是西非加纳格人的语言(格语,Ga language),意为"儿童改食(断奶)病"(disease of displaced child),因为通常是在断奶后发生的。根据末梢水肿,即可将"夸希奥科"与消瘦及营养性侏儒区分开来(图 228-1)。患儿的毛发和皮肤改变,也很有特色(下文"*毛发和皮肤改变*")。由于腹肌软弱、肠鼓胀和肝肿大,故腹部隆凸,但决无腹水。实际上,如有腹水,即应注意追索肝病及腹膜炎。恶性营养不良的患儿独处时,常表情冷漠,昏昏欲睡,但一旦抱起,又极激惹不安。恶性营养不良不是过去认为的那样,是蛋白质摄人相对缺乏引起的,实际上这些孩子的蛋白质和能量摄人情况,与消瘦儿童是相似的。"夸希奥科"是与感染造成的生理性应激有关,使得原已营养不良的孩子又发生有害的代谢连锁反应。因此相对于慢性营养不足来说,它是一种急性病,但是"夸希奥科"与消瘦的某些特征也有重合处。"夸希奥科"的特征是细胞膜渗漏,使得细胞内钾和其他离子得以逸失到细胞外区间。故由于组织间隙渗透压负荷的增加而造成水分移动和水肿。"钠泵"($Na^+$,$K^+$-三磷酸腺苷酶即 $Na^+$,$K^+$-ATP 酶)活动虽增加,仍有这些改变发生,而单纯营养不足时钠泵是减慢的。

表 228-3

儿童蛋白质-能量性营养不良综合征的表现

| 特征 | 夸希奥科 | 消瘦 | 营养性侏儒 |
|---|---|---|---|
| 体重/年龄(预期%) | 60~80 | <60 | <60 |
| 体重/身高 | 正常或减低 | 明显减低 | 正常 |
| 浮肿 | 有 | 无 | 无 |
| 情感 | 抱起时激惹<br>独处时冷漠 | 机灵 | 机灵 |
| 食欲 | 不良 | 好 | 好 |



**图 228-1** 从非洲马拉维(即尼亚萨兰〈Nyasaland〉)布兰太尔(Blantyre,Malawi)拍摄的母亲和她的患"夸希奥科"孩子。患儿有"夸希奥科"的典型表现:下肢浮肿,头发红黄,激惹不安。(Mark Manary,M. D. 惠赠。)

表 228-4

成人蛋白质-能量性营养不良分类

| 体重指数($kg/m^2$) | 营养状态 |
| --- | --- |
| 18.5~24.9 | 正常 |
| 17.0~18.4 | 轻度营养不良 |
| 15.0~16.9 | 中度营养不良 |
| <15.0 | 重度营养不良 |

### 营养性侏儒

生长障碍的儿童,体重和身高可能仍正常,但身材矮小,性发育迟缓。但在适当抚养下,仍能提高生长速度,达到性成熟。

## 成人蛋白质-能量性营养不良

成人蛋白质-能量性营养不良的诊断与儿童不同,因为成人身高已不再增长。所以成人的营养不足是引起消瘦而不是生长停滞(矮小),这可由体重指数(body mass index;BMI)即体重(kg)除以身高($m^2$)看出(表 228-4)。再者,成人虽也能发生"夸希奥科"和消瘦,但成人的蛋白质-能量性营养不良的研究大多是对住院病人进行的,他们还有继发性蛋白质-能量性营养不良和伴随的疾病或外伤。现在临床对住院病人的蛋白质-能量性营养不良的检查,已从诊断转为预后,意在确定能从营养治疗获益的病人。因此通常用于营养评估的参数,要受非营养性因素的影响,从而很难把疾病本身的影响,与营养摄入不足的作用区分开来。目前还没有一项可用于病人中蛋白质-能量性营养不良测定的"金标准"(过硬标准)。最常用的方法是周密的病史、体检和适当检验资料。

## 饥饿的代谢影响

饥饿的调适反应涉及增加生存机遇的一些特异性代谢改变,如增加脂肪作为燃料的利用,节约葡萄糖的利用,减少体内氮的丧失,减少能量消耗等。禁食的第一天,燃料利用就会发生改变。不出24小时,葡萄糖作为燃料的利用即已减少,肝糖原储备只留下15%,肝内葡萄糖生成和全身葡萄糖氧化都已减低。体内脂肪储备则已成为主要燃料,脂肪组织的分解、肝内酮体生成和脂肪氧化都在增加。禁食3日后,葡萄糖生成速率减半,脂解速率则已达禁食12小时的一倍。进入肝脏的脂肪酸增加,同时血浆升血糖素与胰岛素之比增高,促使肝内酮体(ketone body)的生成。禁食7日时,血浆酮体浓度已增长75倍,脑的能量需要70%皆由酮体供应。

酮体与脂肪不同,能通过血脑屏障,提供难溶性脂肪组织甘油三酯衍生的水溶性燃料。脑利用酮体,可使其对葡萄糖的需要大为减少,由肌蛋白降解提供葡萄糖前体的需要亦可减低。甲状腺激素灭活和血浆酮体还能抑制肌肉蛋白分解,防止蛋白质丧失。否则如果在整个禁食期间吸收后蛋白分解仍在持续,不出3周肌蛋白的分解就可能达到致死量。禁食持续进行,肾脏将成为葡萄糖的重要产生处;从肌肉释出的谷氨酰胺(glutamine),在此转化为葡萄糖,数量几占葡萄糖总产量的一半。禁食第7日,休息时代谢率约减低15%。

禁食时间更长(>14日),调适可达最高境界。此时日常能量需要90%以上来自脂肪组织。葡萄糖总生成量减至约75 g/d,为糖酵解组织和脑提供燃料(分别为40 g/d及35 g/d)。肌肉蛋白分解减至30 g/d以下,故血尿素氮生成和排出明显减少。肾脏尿素负荷减低,使尿量减至200 mL/d,以此减低液体的需要。休息时能耗减少约25%。

## 营养不足引起的组织质量和功能改变

### 人体组成

所有组织质量都受营养不足的影响,但影响最大的是脂肪和肌肉质量。消瘦的成人该二组织几占体重的2/3。因此营养不良者的体重减轻,主要是肌肉和脂肪质量的丧失。死于饥饿的人,体内脂肪组织几可完全枯竭,肌肉质量亦可损失一半。

### 人体水分

很多营养不良的人,由于水分和钠摄入不足,血管内容积匮乏。但体重中水分百分数则可增加。血浆蛋白减少,毛细血管和细胞渗漏,组织间离子含量

增多,可使血管内容量匮乏,组织间隙扩大。因此营养不良者是在全身液体负荷过重的情况下,发生血管内容量减少的。

### 皮肤

皮肤是再生迅速的大器官,真皮中基底细胞到达角质层后,约经10～14日死亡。营养不足时皮肤干燥、菲薄而多皱,表皮基底层萎缩,角化过度。严重营养不良可使皮肤蛋白和胶原大为匮乏。“夸希奥科”病人可在不同部位见到不同时期的皮肤改变。首先发生的是色素沉着,继以皲裂和剥脱,留下色素脱失、薄而萎缩的表皮,质地脆弱,甚易浸软。

### 毛发

头发细而稀疏,很易拔下。睫毛则长而丰厚,儿童的毳毛(lanugo hair)亦可增多。“夸希奥科”患儿色素脱失,毛发发红而带褐色,或发灰或为浅黄色。成人可见腋毛和阴毛脱失。

### 胃肠道

饥饿和营养不良可使肠道、胰腺和肝发生结构和功能性改变。肠黏膜和胰的总质量及蛋白含量都明显减少。黏膜上皮细胞增生放慢,黏膜萎缩,绒毛低平。黏膜和胰消化酶合成都减少。肠内游离氨基酸的转运和吸收障碍,但肽类的水解和吸收则仍能保持。胃和胆道分泌皆减少。腹部可因胃肠运动无力和充气而鼓胀。严重营养不良时,由于极低密度脂蛋白合成减少和甘油三酯输出,肝内大量脂类聚积,故肝常肿大。肝内蛋白合成大多减少。

### 心脏

慢性营养不良影响心脏质量和功能。心肌质量减低,肌纤维断裂。由于心动过缓(心率可减至每分钟40次以下)和搏出量(stroke volume)减低,可使心排出量锐减,血压减低。正常志愿者因摄入低热量膳食致使体重减轻24%时,心脏指数亦减低38%。

### 肺

呼吸肌功能可因营养不良而发生改变,表现为肺活量、潮气量和每分钟通气量的减低。

### 肾

营养不良期间,肾脏质量和功能仍保持较好,但须充分饮水,以防肾灌注大为减少和急性肾衰竭的发生。但在严重营养不良时,肾脏重量、肾小球滤过率、排酸排钠和尿浓缩功能等也会减低。可能出现轻度蛋白尿。

### 骨髓

严重营养不足抑制骨髓内红细胞和白细胞生成,导致贫血、白细胞减少和淋巴细胞减少。

### 肌肉

营养不良时肌肉功能障碍,是由于肌肉质量的丧失和代谢失常。“钠泵”活性减低,致使细胞内钠增多,钾减少,影响到肌细胞电位,故有疲劳感。

### 脑

即使在长期饥饿状态下,脑重和蛋白含量仍能保持相对稳定,也就是说,在牺牲其他脏器和组织的代价下,使脑得以保持完好。

### 免疫系统

严重营养不良可使所有淋巴组织萎缩,包括胸腺、扁桃体和淋巴结等。细胞免疫受累程度甚于抗体生成。细胞免疫改变,可使迟发性皮肤过敏反应受到影响,而致变应性缺失(anergy)。由于补体减少和中性粒细胞功能不良,杀菌能力减低。胃肠道分泌IgA亦减少。营养不良病人更易发生机会性感染(opportunistic infections),故应认为有免疫功能缺陷。

### 内分泌系统

严重营养不良时,血浆胰岛素浓度和葡萄糖耐量常减低。生长激素则常增多,“夸希奥科”型的增长远多于“消瘦型”蛋白质－能量性营养不良。血清甲状腺素水平减低,甲状腺素转化为三碘甲腺原氨酸

(triodothyronine)减少，而转化为反三碘甲腺原氨酸增多。血浆皮质醇浓度一般高于正常。能量限制早期血浆消脂素(leptin)浓度减低，可能是引发禁食时神经内分泌反应的重要因素。

### 能量代谢

禁食和营养不足时，由于脏器体积缩小，功能减低，活性甲状腺激素转化为灭活形式的增多，钠泵活力减低，蛋白更新减慢，深部体温下降，且无寒战和非寒战性热量生成，加之交感神经系统活力减低等原因，基础能量消耗减低。疲劳感的出现也有利于能量保存，因为它可使体力活动减少。

## 饥饿死亡

饥饿末期，体内脂肪和肌肉质量以及大多数脏器体积都大为减低，此时体内脂肪储备已消耗殆尽，由脂肪产生的能量减少，肌肉蛋白则加速分解。但人类饿死的机制，仍未尽悉，不过很多病人最终是死于感染。据认为，是由于体重减低(>40%)、蛋白匮乏(损失量30%~50%)、脂肪消耗(损失储备量70%~95%)或体积减低(体重指数男子13 $mg/m^2$、女子11 $kg/m^2$)达到致死水平而死亡的。存活时间决定于体内可用燃料和去脂组织数量。爱尔兰共和军的绝食资料显示：体瘦男子大约是绝食2月，体重减轻35%以上(约25 kg)时死亡的。胖人禁食可能存活的时间长得多，因为他们的脂肪储备和去脂组织重量都多。报道的最长禁食时间是一位极度肥胖(体重207 kg)男子保持的，他在完成长达382日禁食(禁食期间只服无热量水分、维生素和矿物质)后，使原有体重安全减低61%(126 kg)。

## 治疗

### 初期检查

患者须做周密临床检查，找出须立即处理的蛋白质-能量性营养不良的致命性并发症。注意有无体液、血浆葡萄糖、电解质和酸碱平衡等异常。即使尚无有关体征，也应注意追查感染(如白细胞计数、检尿和尿培养、血培养、胸片等)，因为很多病人已不能作出正常炎症反应。检查还要包括营养支持可能选择的途径，能否由胃肠道给予，还是须由胃肠道外补充营养。

### 初期支持疗法

开始供食前，可能须以液体和电解质精心复苏，在此期间，还须频为检查，以防由于输液过多而导致充血性心力衰竭。维生素补充应列为常规。高度营养不良病人体温易变，故须注意保持温暖环境，以加热毯保温，使深部体温缓渐增高。但使用加热毯时还要注意监测体温，防止体温过高。

### 恢复进食

严重营养不良病人恢复进食可分为3期：(1)防止生命功能继续恶化，矫治危及生命的异常；(2)恢复正常脏器功能和代谢；(3)补偿营养储备的匮乏。经口或经肠管进食比胃肠道外营养好，发生严重并发症的较少，还能促使胃肠功能的恢复。应以小量多次方式供食，因为机体处理营养素的能力已很有限，不堪重负，在短暂的非供食期间还要注意防止低血糖的发生。因此经口进食须少量多次(每1~4小时1次)，肠管饲食可作持续滴注，胃肠道外营养亦可以持续输注方式给予。恢复进食早期，须限制钠摄入量，但肾功能正常者，磷、钾、镁量可随意饮用。初治数日内，每日监测体重、液体入量、尿排出量和血浆葡萄糖及电解质水平，至关紧要，以便必要时对营养疗法酌为调整。治疗第二期食欲常有改善，蛋白质和能量摄入应略高于估计的需要量，以利维持和修复。至第三期应再提供更多蛋白和能量，以补充和合成新组织。

### 复食并发症

恢复进食可能造成损害甚至引起死亡，因为脏器功能已有障碍，营养素储备亦因此前饥饿而告枯竭。恢复进食操之过急所致不良后果，即“复食综合征”(refeeding syndrome)，常在最初5日内发生，主要如液体超负荷、电解质紊乱、葡萄糖耐受不良、心律失常、腹泻等。

### 液体超负荷

严重营养不良病人由于心、肾功能不良，启动营养治疗后，更易发生液体潴留和充血性心力衰竭。排钠功能亦受影响，因此即使膳食中钠摄入量正常，亦嫌过多。加之糖类促使循环中胰岛素浓度增加，可使肾小管对钠与水分的回收增多。如有心衰存在，复食即应暂停，待心脏情况稳定后再为开始。

### 矿物质匮乏

恢复糖类进食，刺激胰岛素释出和细胞内磷酸盐的摄取，以合成蛋白质和进行葡萄糖代谢。因此营养治疗启动后，如未给予适量磷酸盐，血浆磷浓度有时可能剧降至 1 mg/dL 以下。高度营养不良病人接受肠道或静脉营养治疗后，可能陷于严重低磷酸盐血症境地，而有软弱、感觉异常、惊厥发作、昏迷、心肺失代偿甚至死亡。

营养不良病人体细胞质量和 $Na^+$，$K^+$-ATP 酶活力减低或细胞膜渗漏，可使细胞内主要阳离子钾、镁匮乏。虽然如此，但在饥饿期间，由于组织和骨中储备的释出，血清钾、镁浓度仍可保持正常。而在恢复期间，由于蛋白合成、体细胞质量和糖原储备的增加，则须投入大量钾、镁。加之复食时的高胰岛素血症，也使细胞对钾摄取增多，而使细胞外浓度迅速下降。

### 葡萄糖耐受不良

营养不良病人可因肝内葡萄糖生成减少而易发低血糖症。但绝食和营养不良又影响胰岛素抑制内源性葡萄糖生成的能力，刺激葡萄糖的摄取和氧化。因此肠道或静脉投放糖类，能引起血糖增高、糖尿、脱水和高渗透压性昏迷。又因硫胺在葡萄糖代谢中的作用，因此硫胺缺乏的病人还可因糖类复食而发生 Wernicke 脑病。

### 心律失常

高度营养不良病人，复食第 1 周可因室性心律失常而致猝死，已报道它与严重低磷酸盐血症有关。QT 时间延长也是引起心律失常的原因。

### 胃肠功能失常

胃肠功能失常，使胃肠道消化和吸收功能受到限制。开始经口或肠道复食后的轻度腹泻当不足虑，只要液体和电解质情况保持稳定，一般都会消失。但也有些严重营养不良病人，经口进食后，出现严重腹泻甚至死亡。因此腹泻甚重或持续甚久者，应对液体和电解质积极补偿，注意寻找肠道病原菌。

## 推荐阅读


Ashworth A. Treatment of severe malnutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001, 32: 516－518.

严重蛋白质－能量性营养不良的治疗，重点讨论不发达国家住院儿童的处理。

Golden MHN. Severe malnutrition. In Weatherall DL, Ledington JGG, Warrett DA (eds). Oxford Textbook of Medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1996, pp 1278－1296.

有关儿童营养不良病理生理、临床表现和处理的优秀论述，见于《牛津内科教科书》第 3 版。

Keusch GT. The history of nutrition: Malnutrition, infection, and immunity. J Nutr, 2003, 133: 336S－340S.

本文复习营养不良和感染易感性的关系。

Klein S, jeejeebhoy KN. The malnourished patient: Nutritional assessment and management. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger M (eds). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal Disease. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002, pp 265－285.

复习成人严重营养不良时的营养评估和处理，营养代谢的基本原理；见专著《胃肠疾病》，第 6 版。

Waterlow JC. Protein-energy Malnutrition. London: Edward Arnold, 1992.

专著：《蛋白质－能量性营养不良》，本书对发展中国家儿童这类问题的所有主要方面，皆有深入讨论。


（王贤才，郭累甫 译；曾汉英，夏雅阁，黄丽丽 校）

# 第229章

# 肠道营养

John L. Rombeau

肠道营养(enteral nutrition)是向胃肠道灌注流体食物。与完全胃肠道外营养即静脉营养(TPN)比较,肠道营养能显著增加黏膜生长和功能,费用也较低。由于具有这些优点,肠道营养在内科病人中,应用日多,因此医生应该熟悉肠道营养的原理、指征、方法和并发症。

## 肠道营养的理论基础

### 对肠黏膜生长和功能的影响

对肠黏膜生长和功能的最重要刺激是胃肠道内有营养素存在。肠内营养素通过直接和间接途径,产生这样的影响。肠腔内营养素的存在,直接促使上皮增生和黏膜细胞更新。反之,如腔内无此刺激即无营养素存在,大小肠均将萎缩,不但吸收细胞和刷缘酶(brush-border enzymes)如此,也包括分泌黏液的细胞和肠淋巴组织。而这些都是构成肠障壁的重要保护机制,防止细菌、内毒素和其他抗原性大分子的侵入,因此危重病人即使不能耐受大量灌注,只能由静脉供养,也宜作小量(如每小时10 mL)肠道持续滴入。

肠道营养素还可通过对激素如胃泌素(gastrin)、神经降压素(neurotensin)、蛙皮素(bombesin)和肠升血糖素(enteroglucagon)的刺激作用而起到间接营养作用。胃泌素对胃、十二指肠(可能还有结肠)有营养作用。动物模型经受肠道营养后,还能产生其他肠营养激素,如升血糖素样肽2(glucagon-like peptide 2)。此外,由于营养素生产费用低,肠道饲食的费用低于TPN,成本效益可能较好。

**表229-1**

| 内科成人病例应用肠道营养的指征 |
|---|
| 蛋白质-能量缺乏性营养不良,经口摄入明显不足至少已历7日以上 |
| 估计经口摄入明显不足已10日 |
| 严重咽下困难 |
| 小肠大段切除(与静脉营养合用) |
| 肠皮瘘逸失量低(<500 mL/d) |

## 适应证

肠道营养的一般适应证是:(1)有蛋白质-能量缺乏性营养不良存在(第228章);(2)胃肠道能安全接受肠道配方;(3)估计经口进食摄入不足至少已有7日。如无梗阻、严重顽固性腹泻及大出血等情况,胃肠道即可安全用于营养灌注。经口摄入不足的时间,只能根据主管医师的临床判断。表229-1是需做肠道营养的内科具体实例。确定饲食方法的途径见图229-1。

## 膳食配方

市售肠道营养制品正在迅速增加。表229-2是其中某些制品的营养素组成情况,包括多元平衡饮食、改良配方、调节性增补等。

### 多元平衡配方

多元平衡配方(polymeric balanced formula)是达到"完全"平衡的等渗膳食,按推荐量给予时,含有100%"每日推荐许可量"(Recommended Daily Allowance)要求的基质、维生素和矿物质。这些饮食配方都很适口,在消化和吸收情况仍属正常的情况下,不失为首选口服补充剂。氮是由完整或部分水解的天

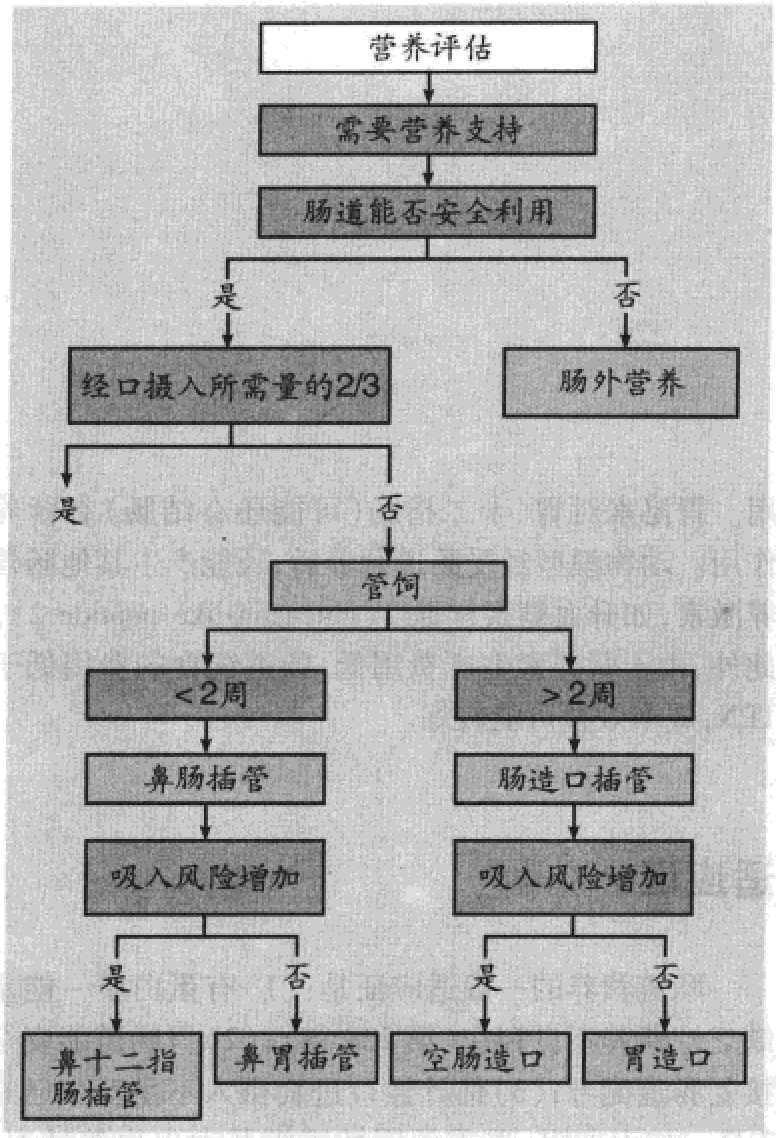



图 229-1　确定营养支持类型和方法的途径。

然蛋白(如大豆、鸡蛋、乳白蛋白)提供的,故患者除能消化糖类和脂肪外,还要有消化蛋白的功能。这些制品的热密度(caloric density)一般为 1 kcal/mL,也可高至 1.5 ~2 kcal/mL。热量要求异常增高而对灌食容量耐受有限或须限制液量的病人,宜用高热制品。最重要的是:多元平衡制品比其他制品价位都较低。主要缺点是它们所含营养素成分是固定的。

### 改良制品

常用改良膳食也是"完全"膳食,主要由待消化即"要素性"营养物构成,几乎只要稍作消化,即可接近完全吸收。蛋白质可以晶体氨基酸形式提供,但对糖类(低糖和双糖)和脂肪(约 30% 以中链甘油三酯提供)仍需一定胰腺功能进行消化。此外,葡萄糖、钠、氨基酸、脂肪、维生素和微量元素的吸收,也需黏膜转运系统(mucosal transport systems)完好。

与多元平衡膳食不同,这些改良食谱都是高渗性和不适口的,价位也较高,每卡费用约为多元平衡制品的 3 ~10 倍。应用过快,可致渗透性腹泻,口服须加调味品。改良食谱可能适用于消化或吸收功能不良时,因为此时对多元食谱可能耐受较差。属于这类情况的如慢性胰腺炎、短肠综合征、长期麻痹性肠梗阻(prolonged ileus)等。

### 治疗性食谱

有些改良制品是为病人特定营养需要配制的,如只以必需氨基酸提供蛋白的配方,是为肾衰竭病人安排的。为肝性脑病、严重外伤和脓毒症患者设计的配方,则以高支链氨基酸、低芳香氨基酸提供蛋白。呼吸功能不良的病人,由于氧化生成的二氧化碳较少,故推出高脂(热量约 55%)低糖(热量约 28%)的食谱。但这些制品中的高脂含量,对危重病人可能引起腹泻。近来推出的食谱中,增添鱼油、精氨酸和核苷酸,意在增强危重病人和手术后病人的免疫反应。但这些食谱皆费用不菲,应经过有良好对照和合理设计的临床试验后,再进行推荐。而目前这些按疾病特定要求配制的昂贵制品,尚无客观证据足以论证其实际功效,因此还只宜用于有特定营养需要而又不能耐受多元和常规改良食谱的病人。

### 调节性增补剂

调节性增补剂(modular supplements)是由一种或多种营养素构成,可用作对现有固定搭配食谱的补充,而不致影响其他营养素的质地和数量。因此是为那些对以常规固定比率配制的食谱仍感不足的病例设计的。现有商品供应的调补剂,有糖类、脂肪、蛋白、矿物质、电解质和维生素等制品。

## 肠道营养的应用

### 应用途径

选择肠道营养的进入部位,应根据预计强迫性饲食的时间长短和可能发生的气管吸入风险,酌情考虑。意识清晰、呕吐反射(gag reflexes)完好、只需在进餐时补充营养的病人,最好是经口给予肠道营养。

表 229-2

成人常用肠道营养制品(商标名)

| 分类 | 制品 | | | |
|---|---|---|---|---|
| **多元平衡** | 1.0 kcal/mL | 1.2 kcal/mL | 1.5 kcal/mL | 2.0 kcal/mL |
| 蛋白≤16% | Ensure, Resource, Isocal, Osmolite, Nutren 1.0 | | Nutren 1.5, Ensure Plus, Resource Plus, Boost Plus, Comply | Nutren 2.0, Deliver, Magnacal |
| 蛋白17%~20% | Osmolite HN, Isocal HN, Ensure HN, Ultracal, Jevity | | Ensure Plus HN | TwoCal HN |
| 蛋白≥20% | Sustacal, Replete, Promote, Protain XL (22%), Isosource VHN(25%) | | TraumaCal | |
| **改良—常规†** | | | | |
| 蛋白≤16% | Peptamen, Reabilan, Vivonex Plus, Criticare HN | | | |
| 蛋白17%~20% | Vital HN, Reabilan HN, AlitraQ | | | |
| 肽基 | Peptamen (16%), Reabilan (12.5%), Criticare HN (14%), Peptamen VMP (25%), Reabilan HN (17.5%), AlitraQ (21%), Vital HN(16%), Sanda-Source Peptical (20%) | | Crucial (25%) | |
| 要素性 | Tolerex (8%), Vivonex. T. E. N. (15%), Vivonex Plus (18%) | | | |
| **改良—按病(蛋白%)†** | | | | |
| 重症监护 | Immun-Aid (32%), Impact (22%), Impact/fiber (22%) | Perative (20%) | | |
| 葡萄糖耐受不良 | Glytrol (18%), Choice dM (17%), Glucerna (16.7%), Diabeta Source (20%) | | | |
| 肝 | Travasorb Hepatic (11%), Hepatic Aid (15%) | Hepatic Aid Ⅱ (15%) | Nutrihep (11%) | |
| 吸收不良 | | | Lipisorb (17%) | |
| 肾 | | | Travasorb Renal (7%) | Renal Cal(6%~9%), Amin-Aid(4%) |
| 肺 | | | NutriVent (18%), Respalor (20%), Pulmocare (16.7%) | |
| **调节性增补剂** | | | | |
| 蛋白 | Casec, ProMod | | | |
| 糖类、脂肪 | Moducal, Polycose<br>Microlipid, MCT 油 | | | |

*本表只收入部分商品。

†厂家把这些产品标为"疾病特异性",对此作者态度是既不支持厂家所谓对所定疾病的特效,也不否认有些多元平衡及改良-常规制品可能适用于这些情况甚至是可用佳品。

不能耐受经口进食的病人,可由其他途径,如鼻胃管、鼻肠管、肠造口管饲等。

鼻胃或鼻肠插管最适合短期(<4周)需要肠道营养的人。安全应用这些营养途径,患者须呕吐反射完好,食管下括约肌功能正常。经口摄入不足如头颈癌和肺癌患者,都是合适的对象。胃是比较合适的送达部位,但对胃轻瘫(gastroparesis)和吸入风险甚高的病人,鼻管应插至空肠。

需要长期(>4周)肠道营养的病人,最好是由肠造口术安置永久性管道。可由内镜、腹腔镜或手术插管至咽、胃或空肠而建立管饲。

经皮内镜技术,是胃造口插管的较好途径。优点是操作时间短,只需局麻,不做切口,亦可免于肠麻痹。由于简便易行、费用低、并发症少,经皮内镜胃造口术在多数医院里都已取代手术胃造口。但对不能耐受经皮内镜下胃造口术和同时须做胃肠手术的病

例，仍须手术造口。

需要长期肠道营养，并有慢性吸入、胃出口梗阻或胃或十二指肠癌以及做过胃切除的病人，应做空肠造口。

## 灌注

间歇或持续方式灌注，前者更宜于向胃灌注，因为此法给予更合“生理”，也使病人能从管饲装置中“解脱”出来。多元膳食 240～400 mL 4 小时灌注 1 次，应能耐受良好。间歇性管饲的缺点是：如胃排空迟延，还有发生吸入的风险。小量(25～40 mL)缓慢胃内灌注，耐受良好，还能避免间歇性管饲时由于速率和容量增加而引起的腹部不适。

以输注泵(infusion pump)做 18～24 小时持续灌注，需要的护理监管较少，吸入风险也比间歇性管饲时少。十二指肠或空肠管饲时，应做持续管饲，以免发生肠管充胀、液体和电解质转移及腹泻，所有这些也都是间歇性管饲时可能发生的。小肠管饲一般是用等渗多元溶液，始速 30 mL/h。以后大致按 25 mL/h速率增加，至达满足病人营养需要所需灌注量。危重病例开始输注时速度要很慢(10 mL/h)。持续管饲的缺点是长时占用计量输注泵，本来能下床活动的病人行动也受限制。

**表 229-3**

**肠道营养病人的常规处置**

| |
|---|
| 管饲前先拍腹片确认插管所在部位 |
| 向胃灌注时，床头抬高 30 度 |
| 记录灌注制品名称、容量、浓度和灌注持续时间及速率(mL/h) |
| 胃饲病人每 4 小时检测胃残留量 1 次。如残留量 > 150 mL，暂停管饲 4 小时。连续两次检测皆发现残留量过多时，应通知医师 |
| 每周一、三、五为病人检测体重 |
| 记录每日出入量。管饲营养制品灌入量 8 小时单独记录 1 次，与水及其他经口摄入分开 |
| 每天更换导管 |
| 间歇性管饲每次灌注结束时，或管道脱离、灌注研碎药物后以及因任何原因终止管饲时，皆应以 20 mL 水冲洗管道 |
| 经口摄入营养素时，每日根据需要提出热量要求 |
| 每周一作全血细胞计数及红细胞指数，SMA-12，血清铁、镁、清蛋白、转铁蛋白及前白蛋白 |
| 每周四作 SMA-6 |
| 8AM 开始留 24 小时尿，必要时测定尿素氮和肌酐 |
| 恶心、呕吐、腹胀时停止管饲，并通知住院医师 |

SMA＝顺序多项分析仪。

## 监护

接受肠饲的病人，要像接受静脉营养时一样地进行周密监护。危重病人尤其如此。常规监护最好按一定程序进行，以保证实施全面、完整的监护，减少配方制品和营养素应用方面的失误，对能否达到营养目标也能作出更好的评估(表 229-3)。

注意胃肠道对制品耐受情况。病人情况每天都要检查，注意有无腹泻、便秘、恶心、痉挛性疼痛、呕吐、腹胀等情况。临床如有腹胀现象，肠饲即属禁忌。还要严密注意病人代谢情况和液体及电解质平衡。很多情况下，只需简单处置，即可防止潜在并发症，如调整输注速率、热密度及配方内容等。

营养支持是否适当，还须定期通过营养检查，进行评估。注意监测氮平衡、体重改变和血清蛋白含量，必要时调整营养处方。由于病人经常会提出中断管饲的要求，因此住院病人每日实际得到的肠饲热量与医嘱要求常有很大出入(可能只到要求热量的 70%)。基于这些考虑，可能要提高输注速率，或再佐以静脉营养，直至肠道摄入达到满意水平。

## 并发症

有临床意义的肠饲并发症虽不多见，但应及时识别，严加处理。前已提及，规范的监护方案，有助于防止和发现可能出现的问题。肠饲并发症可分为 4 大类，即胃肠道、代谢、感染和机械性问题。

### 胃肠并发症

腹泻的定义是 24 小时粪重(或粪量)在 200 g (或 mL)以上。这是肠道营养的最常见并发症，约见于 10%～20% 病例。可能病因见表 229-4。似与腹泻有关但尚未为对照研究证实的管饲相关因素有：制品渗透压浓度过高，乳糖酶相对缺乏而含有乳糖，灌注制品及灌注系统细菌污染等。污染虽然不是腹泻的常见原因，但所用容器和管道仍应每日更换，以防此并发症的发生。脂肪吸收不良的病人(如胰腺外分泌功能减退、胆道梗阻、回肠切除或回肠炎时)，灌注高脂食谱可致腹泻。肠道用药包括抗生素、高渗药液(如含山梨醇酏剂)、含镁制酸剂等，亦可致腹泻。

表 229-4

管饲病人的腹泻原因

| |
|---|
| **与管饲无关的常见病因** |
| 含山梨醇酏剂 |
| 含镁制酸剂 |
| 抗生素清理肠道 |
| 假膜性结肠炎 |
| **与管饲有关的可能病因** |
| 成便量的纤维不足 |
| 管饲配方脂肪含量高(脂肪吸收不良综合征时) |
| 肠饲制品和灌注系统细菌污染(与腹泻的因果关系尚未证实) |
| 灌注速率太快(胃肠道已长期未用) |
| **与管饲有关但不致引起腹泻的情况** |
| 管饲配方渗透压浓度过高(已证明不是腹泻原因) |
| 乳糖(几乎所有肠饲配方中皆已不含此物) |

很多酏剂中都含有相当剂量的山梨醇(可多达65%),但在药厂所附按英文字母排列的说明书中,只标为“无活性”成分。因此一切酏剂都应考虑为管饲病人腹泻的可能原因,为此常须中断其应用,或改为片剂或静注剂型,以确定其在腹泻中的作用。

腹泻应针对基础病因进行治疗,如未发现明显病因,也有几种治疗可供选择。如胃肠道已长期未获运用(由于饥饿或TPN致使肠萎缩),则放慢管饲流速,使肠黏膜得到调适,可使腹泻减轻。以后数日中,再将流速缓渐提升。在此期间,为满足全部营养需要,可能须作静脉营养(TPN)。非特异性止泻剂治疗亦可慎为试用。未用广谱抗生素的病例,补充纤维可能有助于大便成形,并使通过时间减慢。有些商品制剂中的纤维(一般是大豆多糖)并未证明能使腹泻发生率减低。

## 代谢并发症

代谢并发症如液体与电解质紊乱,血糖增高,微量元素缺乏,维生素K缺乏,蛋白耐受失常等。

约20% ~25%接受肠道营养的病人,体内水分过多(overhydration)。如有心力衰竭和肾功能不全,将使情况更为加剧,处置上也更复杂。放慢输注速率,或改用1.5 ~2.0 kcal/mL制品,常能收到很好效果,很少须以利尿剂加快控制。接受高热密度制品的病人,也可能发生高渗性脱水(不多见),特别是当病人不能反映渴觉时。

约10% ~30%管饲病人发生血糖增高。高热量肠道营养可使成年起病型糖尿病显露。放慢灌注流速,或应用胰岛素,或二者兼施,可使血糖增高得到矫治。由于血糖增高能引起渗透性利尿,故须注意病人液体状态。

大多数电解质和微量元素异常皆有报道。常规筛查这些物质,可在临床症候出现前,及早发现。这样的筛查对已有心、肾、肝功能障碍者,尤为重要。

## 感染性并发症

最常见的感染性并发症是吸入性肺炎(aspiration pneumonia),可能为致死性。发生率1% ~44%不等,视其界定含义而异。吸入可能是隐匿发生的,并未见到呕吐,故如患者新发心动过速、呼吸加快、发热、低氧血症或有胸片改变,即应想到此症。鼻胃插管灌食的病人,似比胃或空肠造口管饲的病人更易发生吸入。气管内插管和气管切开术病人,风险尤高。十二指肠以下灌注时,吸入发生似较少,但尚无肯定证据足资证明。

预防措施是床头抬高30度,定期检测胃内残留量,注意为气管导管套囊充气。正确实施软饲管插入技术,观察插管到达位置,防止可能致死的支气管胸膜并发症。任何病人如不能由插管抽出胃内容,而需更换新的鼻胃或鼻肠管前,都要拍一胸片。插管病人发生肠饲“安静”吸入的检测方法是以氧化剂反应试条检查气管抽吸物有无葡萄糖存在。或在管饲制品中加亚甲蓝染料,以资气管吸入时的识别标记。

## 机械性并发症

肠道营养时的机械性并发症,一般与导管本身或其所在位置有关。鼻肠插管可能引起鼻咽糜烂和不适以及鼻窦炎、中耳炎、呕吐、食管炎、食管反流、气管食管瘘、食管静脉曲张破裂等。还可能发生导管打结或堵塞。胃或空肠造口插管能引起幽门及小肠梗阻。经皮插管的其他并发症如管周逸漏,腹内位置移动,闭塞等,空肠造口时的小孔针刺插管更易发生。

## 推荐阅读

Jonas, Griffith DP, Bergman GF, et al. Nutrient pharmacotherapy. In: Rombeasu JL, Rolandelli RH(eds). Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
复习文献,论述利用营养素和药物改善临床转归的营养药物疗法。见专著《临床胃肠道外营养》第3版。

Klein S. A primer of nutritional support for gastroenterologists. Gastroenterology, 2002, 122: 1677 - 1687.
住院和在家病人营养护理的科学基础及临床应用。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,朱美珍,黄丽丽 校)

# 第230章
# 静脉营养(胃肠外营养)

M. Molly McMahan

1968年最初认识到:病人可以通过静脉注射获得所有营养需要。这在营养学和临床医学中是一项里程碑式的重大进展。静脉营养(胃肠外营养)虽是重要治疗技术,甚至起到挽救生命的作用,但费用不菲,还可能发生并发症,故须慎用。

## 定义

应以**胃肠外营养**(parenteral nutrition)即**静脉营养**的术语,代替静脉高营养(intravenous hyperalimentation)的说法,后者还是反映过多热量于人有利时代的观念。静脉营养能提供氨基酸(氮)、葡萄糖(糖类)、脂肪、电解质、矿物质、微量元素、维生素和水分,由中心静脉或末梢静脉输入(中心静脉营养法与末梢静脉营养法)。营养不良病人只要胃肠道仍有功能,就应由胃肠提供营养,因为完全由静脉输注营养,会使肠萎缩。而且管饲比静脉营养费用低,发生代谢并发症也较少,故无需由中心静脉插管饲食。

## 静脉营养内容

### 蛋白质

蛋白质合成需有氮,故为静脉营养的必需成分。目前厂家生产的静脉营养用溶液,皆以晶体氨基酸提供氮源。每克蛋白质供热4.0 kcal。蛋白溶液有另加也有不另加电解质和矿物质的制品。非应激状态的营养良好的健康者,如总热量摄入适当,蛋白质的推荐许可量是0.8 g/(kg·d)。蛋白质虽是代谢燃料,但其结构功能的重要性并不亚于燃烧功能。在稳定状态下,蛋白质氧化与蛋白质摄入是相等的。因此应由总热量而不是非蛋白热量来估计热量需要,即以糖类和脂肪计算热源而不包括蛋白质。

蛋白质的分解和合成是一个动态过程。重病时蛋白质分解超过蛋白质的合成,故为体蛋白的净失。人体蛋白储备很少,蛋白质净失势将造成组织功能的损失。蛋白分解增加主要是激素和细胞因子作用造成的,特定疾病状态时,还另有蛋白质的丧失。蛋白质合成减少是由于卧床休息和食物摄入减少。活动受限的危重病人即使给予了营养支持,也只能减少而不能防止体内蛋白的损失。肝、肾功能正常的住院病人,一般每日应摄入蛋白质1.0~1.5 g/kg,应激病人需要量更多。但对大多数病人来说,提供更大量蛋白质,并无好处,多出的蛋白质是用于尿素的生成。肥胖病人(体重指数〈body mass index〉≥30)宜按标准体重每日给予蛋白质1.5 g/kg,但肥胖病人应如何去安排饮食,资料还很有限。

针对特定疾病状态,已有改良氨基酸溶液制品推出。如肝性脑病患者可用富含支链氨基酸的溶液(亮、异亮和缬氨酸量约占氨基酸的36%),因为这些病人血浆支链氨基酸水平减低,而芳香氨基酸水平增高。支链氨基酸(branched-chain amino acids)的特点是是在横纹肌和脂肪组织中氧化,而不是在肝内氧化。已有几项研究证明:易患脑病的病人,对以丰富支链氨基酸提供蛋白的耐受性,比常规溶液要好。一旦脑病解除,或病人已不能由此受益,仍应采用费用较低的常规氨基酸溶液。虽有肝病但无脑病的患者,仍能耐受价位较低的常规氨基酸溶液。对肾衰竭和严重应激病人选用支链氨基酸溶液的作法,支持资料还很有限。

另一改良氨基酸制品是浓度较高(15%)的氨基酸基础溶液。此产品可以较少容积,提供较高热量和蛋白质,故适用于体内总水分和盐过多的病人。缺点也与支链溶液相似:费用不菲,疗效也还未为前瞻性随机试验所证实。静脉营养补充谷氨酰胺(glutamine)尚在研究中。目前美国尚无含谷氨酰胺的静脉

营养商品制剂,因为此物的存放期(shelf life)比常用氨基酸短,而且还被认为是非必需氨基酸。但在重病期间,谷氨酰胺对肠道似亦为必需氨基酸。接受骨髓移植的病人,应用含谷氨酰胺的静脉营养制品,已证明比用常规氨基酸溶液的病人临床结局好,感染发生较少,住院时间也能缩短。但这种改良制品也须得到进一步前瞻性随机试验的支持。

## 糖类

静脉营养时以右旋糖(葡萄糖)(dextrose)形式供应的糖类,是燃料的主要来源,并有重要氮节省作用(nitrogen-sparing effects)。右旋糖溶液浓度10% ~ 70%不等,混合适量氨基酸,制成所需溶液。每克右旋糖－水化物供热3.4 kcal。葡萄糖每日最低需要量就是脑每日所需葡萄糖量(100 ~ 150 g),因为体内糖类储备也很有限。以葡萄糖提供热量,能刺激胰岛素分泌,以减少肌蛋白分解,减少肝葡萄糖释出,从而减少须由横纹肌提供的氨酸前体,以供葡萄糖异生的需要。还能促使葡萄糖氧化,减少氨基酸氧化。

## 静脉注射用脂肪乳剂

脂肪乳剂(fat emulsions)可由静脉途径提供脂肪热量和必需脂肪酸即亚油酸(linoleic acid)和亚麻酸(linolenic acid)。目前静注脂肪乳剂为10%(1.1 kcal/mL)或20%(2.0 kcal/mL)溶液。乳剂中有长链脂肪酸(来自红花油〈safflower〉及豆油)、卵黄磷脂(乳化剂)和甘油(使溶液与血浆等渗)。静注脂肪具有热密度高(9 kcal/g)、等渗性和蛋白质节省效应等特征,并能防止必需脂肪酸的缺乏。再者,部分热量以脂肪供应,还能减低右旋糖输注速率,从而使血糖和胰岛素增高的趋势减轻,肝功能试验失常的发生率减少。静注脂肪可以分段级联输注(piggyback infusion)(只含10%或20%)或三合一(右旋糖、蛋白质、脂肪)方式在同一容器中混合输入。脂肪乳化剂由脂蛋白脂酶水解为游离脂肪酸和甘油。以脂酸氧化燃烧时,呼吸商和 $CO_2$ 生成率比糖类或蛋白氧化时低,这在某些情况(如严重肺病)时可能也是有利的。

静注脂肪乳剂速度快时,也有不良反应报道,如低氧血症、肝功能失常和网状内皮系统摄取脂肪所致免疫功能障碍等。输注速率极高时,游离脂肪酸的酶清除系统饱和,可致高甘油血症。但是所有这些影响都是在输注速率较高的8 ~ 12小时出现的,而不是24小时输注时。血脂正常病人按推荐速率持续输注,尚未发现引起任何不良效应。因此脂肪乳剂持续输注比间歇性输注好。但如血浆甘油三酯浓度超逾400 mg/dL,脂肪乳剂静脉输注即应减速或停止。以脂肪输注方式提供的热量,以多少百分数为宜虽仍待定,但对接受静脉营养的应激病人,一般是建议以脂肪提供热量的20% ~ 30%。

由于脂肪来源不同,脂肪作用已不仅限于能量基质,现知这对病人也能产生有利影响。静脉营养液中最佳脂肪类型(如中链或短链甘油三酯、结构性甘油三酯、ω-3脂肪酸)和数量也在积极研究中。

## 电解质、矿物质、微量元素和多种维生素

保持人体健康必需的电解质和矿物质是钠、钾、氯化物、钙、磷、镁和硫。电解质是以盐供应,如氯化钠、氯化钾、葡萄糖酸钙、磷酸钾、硫酸镁等,成年病人大多给予维持量。静脉营养液中钠、钾阳离子,大多在磷酸盐要求满足后,以氯化物或乙酸盐形式加入。乙酸盐在肝内进一步代谢为重碳酸盐,为碱性缓冲剂。

多种微量元素注射液中,含有4,5,6,7种微量元素(锌,铜,镁,铬,硒,碘,钼等),用于内科情况稳定的成年病例。输注量还可根据病人具体情况酌为调整。由于静脉营养液中,不一定加有碘、硒,因此静脉营养为时较长的病人,可能尚须监测和补充这些微量元素。镁水平亦须注意检测,以在静脉营养液中酌为削减或去除。

静脉注射多种维生素成分,已按美国医学会营养顾问组(AMANAG)提出的原则确定。现有商品供应的一种是多维制品,一种是儿科多维制品,多年来成人制品中都含3种脂溶性和9种水溶性维生素每日所需维持量。近来美国食品药品管理局(FDA)对成人制品作了修正,增加几种水溶性维生素量,还增加了维生素K。有些病人尚须另行增量。给予的维生素不到常规补偿量时,可能造成严重后果。近年来美国各地静脉注射多维制品的短缺,已有数例因静脉营养中缺乏硫胺而死于顽固性乳酸中毒,临床病程提示脚气病和可确诊为急性硫胺缺乏的脑损害。

## 营养支持适应证

蛋白分解(终因体内蛋白匮乏导致蛋白质－能

量性营养不良)可能是饥饿、严重疾病或二者共同引起的。但营养不良(malnutrition)很难界定,因此必然是带有随意性的。营养不良时对营养支持的需要,须根据近期(此前3~6个月间)非意愿性体重减轻的时间和程度、临床有无应激现象以及预计病人不能通过口服满足营养需要的时间等情况。研究证明:能对临床转归产生有利影响的营养支持,至少须持续1周。目前尚须进一步研究,以阐明营养不良的临床标志,确定哪些病人将受惠于营养支持。

## 静脉营养的输送

### 适应证

一旦确定启用营养支持,就应选择给予途径。胃肠已无功能的病人,如需给予营养支持,就须采用静脉营养。如远端持续肠梗阻的营养不良病人,胃肠道各种动力性病变又不能耐受管饲的病人,短肠综合征而对肠道营养调适不足的病人,以及饲食管未能送达要求部位的病人等,都应考虑静脉营养。虽然对静脉营养的应用还很难提出绝对标准,但美国静脉和肠道营养学会还是为静脉营养的一般性应用制定了指导原则,对适用静脉营养的疾病状态提出了建议。一旦作出静脉营养的决定,下一步就是确定选择末梢还是中心静脉输送营养。

### 末梢或中心静脉营养

末梢静脉营养(peripheral parenteral nutrition)适用于对热量和蛋白质需要量较低、只需短程(如7~10日)输注的内科情况稳定的病人。中心静脉营养时所用高渗透压溶液,不能由末梢静脉输注,否则会发生静脉炎(phlebitis)。末梢静脉营养的渗透压浓度,不能超过1000 mOsm/L。右旋糖和氨基酸中加入等渗脂类,能提高静脉对末梢静脉营养液的耐受性。末梢静脉营养无需中心静脉插管,但是末梢静脉营养的应用也有局限性。末梢静脉营养液的费用,与中心静脉营养液相似。还要注意危重病人是不能耐受满足能量需要的高流量输注的。故处于中至重度应激状态的病人,和预计静脉营养时间将持续较长的病人,须由中心静脉提供适当营养支持。

### 静脉入路

选择插管部位,只能因人制宜。中心静脉流量高,插管可以输注高渗透压营养液,而这是流量较小的末梢静脉难以承受的。一般说来,中心静脉插管以选择锁骨下静脉为宜,对病人较为舒适,处置上也较便利。但中心静脉插管营养,切不可视同应急处置,仓促行事。插管前须作凝血功能检查,病人要充分补液。插管时尤须注意无菌操作。如病人除静脉营养外,还需多途输注或作血流动力学监护,自以插入双腔或三腔导管为好,但对内科情况稳定的病人,仍以由单腔管道接受营养为宜。中心静脉营养开始前,还应先拍一胸片,证实管端确已进入上腔静脉远端。

成人适选病例,可由末梢部位进行中心插管,接受静脉营养。即在肘窝由贵要或头静脉插入不透X线导管,推送至上腔静脉远端,接受中心静脉营养液,为内科情况稳定的病人,建立可靠的静脉营养途径,短至1周长至6月的中心静脉营养,皆可由此完成。早期报告中,由末梢向中心静脉插管的病人,静脉炎发生率甚高,但近来的研究报道已大有改善,很多与中心静脉插管有关的风险亦可避免。

**表 230-1**

**住院病人每日所需热能、蛋白质和脂肪量的估算原则***

| | |
|---|---|
| 热量† | Harris-Benedict 基础量或基础量加20% |
| 蛋白‡ | 1.0~1.5 g/kg(体重) |
| 脂肪 | 24小时输注期间总热量的20%~30% |

Harris-Benedict 公式为:

女:65.5[①]+(9.6×体重公斤数)+(1.8×身高厘米数)-(4.7×年龄)

男:65.5+(13.8×体重公斤数)+(5.0×身高厘米数)-(6.8×年龄)

① 此处原文为655,当误。——译者。

*每日所需热量的间接热量测定法适用于以下病人:严重应激状态(如闭合性头部外伤、多处外伤、重度烧伤等),容量负荷过重、"干重"难以确定的病人,机械通气难以切断的营养支持病人,在家接受静脉营养的病人。

†如患者体重指数(BMI)≥30,则按Harris-Benedict法估计的基础热量需要(按现有或校正体重)的75%及蛋白1.5 g/kg(按估算的标准体重)即可。标准体重按以下方法估算:女子身高1.5 m为45.4 kg,此后每2.5 cm增加2.3 kg;男子身高1.5 m为48.1 kg,此后每2.5 cm增加2.7 kg。

‡假定肝、肾功能正常或大致正常。

仿 McMahon M, Farnell M, Murray M. Nutritional support of critically ill patients. Mayo Clin Proc, 1993, 69:911-920.

**表 230-2**

**确定静脉营养方案:首先估算每日容积需要量***

| 容积状态 | 估算每日容积需要量 |
|---|---|
| 容积状态正常,肾功能正常,胃肠道及肾无异常流失的病人 | 初期以每公斤体重 30 mL 为宜 |
| 胃肠道流失增多(如鼻胃插管抽吸,腹泻,瘘管流失)的病人* | 每日容量补充一般应能满足流失需要,保持所需尿量(约 1~1.5 L),补偿不显性损失(500 mL) |
| 全身总水量和盐储存量增多,病情危重,或有抗利尿激素分泌失当综合征的病人 | 应选用最高浓度的静脉营养制品 |

*一般以选用不含葡萄糖的晶体溶液满足胃肠道的异常流失所需,因为每日所需补充量可能不一。

## 每日热量需要的估计

病人每日热量需要,可以 Harris-Benedict 公式之类方法计算,亦可用间接热量测定法计算(表 230-1)。多年来人们都认为需要营养支持的病人,热量需要都会增高,特别是因手术、外伤或脓毒症而处于应激状态时。但是令人惊异的是:近十年来的大量研究证明:住院病人的能量消耗是正常的,一般在预期耗热量的 100% ~120%。前已指出,肥胖病人如何饲食为是,资料还很有限。有些研究组主张按肥胖者体重的基础需热量供应,有些研究组则是按校正体重计算需热量。

对病人饲食过多,能引起严重后果。热量过高可使氧耗量、二氧化碳生成量、每分钟通气量和呼吸作功量增加,使得肺功能障碍的病人感到疲惫。饲食过多还可使血糖增高,从而对液体平衡、免疫功能和最后转归产生不利影响。还有越来越多的资料证明:处于应激状态的住院病人血糖增高,与院内感染有关。此外,热量过多还会使肝功能试验结果失常。

提出具体静脉营养方案,首先要确定病人对容量的实际需要量(表 230-2),再对热量需要作出评估,最后估计蛋白质和脂肪的需要量。其余热量由糖类提供(表 230-3)。

## 静脉营养的监护

静脉营养开始前,应先测定葡萄糖、钠、钾、肌酐、尿素、天冬氨酸转氨酶、钙、磷、蛋白质等项。胰腺炎病人、控制不良的糖尿病患者以及接受以脂肪乳剂配制的药物(如普鲁泊福,propofol)的病人,还应在启用脂肪乳剂前检测甘油三酯水平。已知高甘油三酯血症患者,静脉注射脂肪乳剂前和注射期间,应检测甘油三酯水平。胃肠道(锌、铜)或肾脏(镁)吸收障碍或增多的病人,须测定血浆镁、锌、铜水平。但对钙、镁、锌水平的分析,须与清蛋白水平结合考虑,因为它们都与清蛋白结合。此外,还须了解血浆水平未必反映它们在组织中储备情况。

静脉营养启动后,对病人的生命体征、液体平衡、体重和有关检验数据,必须进行周密监护。中心静脉插管病人如有发热,应追查发热原因。注意血流动力学数据、液体平衡和肌酐、尿素、钠水平,有助于静脉营养容积的调整。应根据液体平衡情况,分析每日体重。24 小时体重增加 0.25 kg 以上,一般是反映液体

**表 230-3**

**静脉营养实施计划举例**

体重 <60 kg 的非肥胖者:设定 Harris-Benedict 法每日基础需热量为 1250 kcal/d

**病人特征**

1. 容积正常、尿排出量正常、胃肠道无异常流失,据此开始估计每日所需液量为 30 mL/kg
2. 中度应激而肝肾功能正常:故蛋白质供应量为每日 1.2 g/kg(体重)
3. 因不肥胖,故热量要求为 Harris-Benedict 基础量加 20%,即 1250 加 20% =1500 kcal

**计划实施**

1. 液量:30 (mL) × 体重(kg) 即 30 × 60 = 1800 mL
2. 热量: Harris-Benedict 基础量加 20% 即 1250 + 250 = 1500 kcal
3. 蛋白质:中度应激病人为 1.2 g/kg(体重);60 × 1.2 = 约 70 g(蛋白质);70 g × 4(kcal/g 蛋白) = 280 kcal
4. 脂肪:按总热量 30% 计算,即 30% × 1500 kcal = 450 kcal
5. 糖类:总热量减去蛋白与脂肪热量之和,即 1500 - (280 + 450 kcal) = 770 kcal;糖类每克产热 3.4 kcal,故 770 kcal 除以 3.4 (kcal/g) = 约 225 g(糖类)
6. 根据以上各项,考虑静脉营养方案为:1.5 L(氨基酸 5%,右旋糖 15%)加 250 mL(20% 脂肪乳剂) = 1750 mL,共含热量 1565 kcal,蛋白质 75 g,糖类 225 g,脂肪热量 500 kcal。注意氨基酸 5% 即每升含蛋白质 50 g
7. 如用三合一混合液(氨基酸 + 右旋糖 + 脂肪在同一容器中混合,氨基酸原液 10%,右旋糖 70%,脂肪 20%),即总液量 1.5 L,氨基酸 5%,右旋糖 15%,脂肪 3.5%

**病人特征相似,但容量扩张:**

1. 考虑以下限制液量的实施方案:液量 1 L,含氨基酸 7%,右旋糖 20%,加 20% 脂肪乳剂 250 mL,即总液量 1250 mL,热量 1460 kcal,蛋白质 70 g,糖类 200 g,脂肪热量 500 kcal

潴留。

静脉营养开始后,生化监护程度和频度,应视病人具体情况而定,但最低限度血浆葡萄糖、电解质和磷水平,都应监测至稳定为止。住院病人葡萄糖控制很重要。❶非重症监护室的病情稳定病人短程住院期间,争取把血清葡萄糖控制在100~150 mg/dL。但重症监护病人以控制在80~120 mg/dL为宜,为此常需皮下注射普通胰岛素。如静脉营养加胰岛素和普通胰岛素疗法未能控制血糖,应考虑单独输注胰岛素。

对容积或电解质急性紊乱病人,不能以静脉营养为唯一疗法,而应以此作为有效载体,补偿长期流失。了解胃肠和肾流失量,估计电解质和矿物质损失,即可由静脉营养作出相应补偿。每天了解用药情况,是分析和处理代谢状态所必需的(如两性霉素;低钾血症、低镁血症、肾小管性酸中毒;皮质类固醇;血糖增高、血钾减低;胰岛素;血钾、血磷酸盐和血镁减低;利尿剂;低钾、低镁血症、代谢性碱中毒;普鲁泊福〈丙泊酚〉为麻痹剂,以10%脂肪乳剂配制,故应用时另需安排的脂肪量应予核减)。静脉营养混合液中乙酸和氯化物应按酸碱紊乱情况调整。检测乙酸盐和氯化物平衡情况,最好是作血液气体(动脉或静脉)及电解质分析,测定胃肠道和肾脏流失量。如代谢性酸中毒时,可增加静脉营养中乙酸盐含量,氯化物含量则应减低;代谢性碱中毒时相反。每日检查范围虽须因人而异,但导管位置和心肺情况是都要检查的,还要注意是否发生末梢水肿。病人的监护记录上,除记载静脉营养液成分外,还应有相关生化数据,以便及时发现代谢异常。每日检查的目的是根据病人当前情况,确定是否须对静脉营养(容积或成分)作出调整。一旦胃肠功能恢复,仍应由肠道提供营养。

## 限容性静脉营养

大手术或重病后体内水与盐总量过多的病人,常常是最需要营养支持的。药物浓缩、静脉输注和中心静脉营养液可使患者更早得到更适宜的营养支持。如

**表 230-4**

**营养不良病人恢复营养及预防营养恢复综合征的实施要点**

| |
|---|
| 避免营养恢复过度 |
| 避免容量过度 |
| 测定血清钾、磷水平并作适当补充 |
| 应用硫胺 |

应用已有商品供应的浓缩溶液10%氨基酸及70%右旋糖液1 L,可获蛋白质70 g,右旋糖200 g(总热量960 kcal)(表230-4)。如能耐受更大容积,应加脂肪。进一步限制液量,如果对药物剂量的要求是稳定的,而且持续输注方式给药,仍能肯定达到治疗效果,则可以静脉营养混合液作为给药载体。经常加入静脉营养混合液中输注的药物有组胺受体拮抗剂和普通胰岛素。

## 并发症

与静脉营养有关的并发症,可分为导管(机械性、感染性、栓塞性)、代谢和胃肠道3大类,研究也证明:组织跨学科性营养支持组主持,可使并发症减少。

气胸(pneumothorax)是最常见的机械性并发症,一般都与中心静脉插管技术不当有关。解剖因素(如恶液质、桶胸畸形、脊柱后凸、病态肥胖等)可使风险增加,医生插管经验是发生这类并发症的重要因素。

插管位置不良如早期发现,一般不致发生严重后果。方向失误最常见的情况是锁骨下静脉插管,管端向上推送到同侧颈内静脉。对此一般可通过导管丝技术或荧屏操作,恢复位置。其他与插管有关的不常见并发症还有空气栓塞、锁骨下或颈内动脉破裂、血胸、纵隔积血、导管栓塞、胸导管损害、臂丛损伤等。

菌血症(bacteremia)和真菌血症(fungemia)都是严重并发症,导管都应作为感染的潜在来源,认真检查。与导管有关的败血症,大多是由插管创口处局部感染开始的,插管时和插管后,病人自身的皮肤菌丛侵入皮下管道,插孔污染(hub contamination)也能引起导管相关性败血症。此外,菌血症和真菌血症发作期间,管端纤维蛋白鞘可能发生血行播散。插管时注意无菌操作和应用有效防腐剂,是防止导管脓毒症的最有效方法。

有两种类型的感染,最常作为导管感染和导管相关性败血症而发生。导管外面定量培养鉴别感染与污染,比肉汤培养更为可靠。如导管培养生长的菌落形成单位>15,即可确定为感染。如果导管半定量培养和血培养为同一微生物生长,即可诊断为导管相关性败血症,最常见的细菌是凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和酵母菌。在某些情况下(原因不明性发热或白细胞增多),以导丝交换技术安置导管较为稳妥。如病人有脓毒感染症候,应立即撤管,并做

血液(末梢和中心静脉取血)及导管培养,必要时还应在插管处取样培养。现正开发新型导管和封套,以减少与器材有关的感染风险。

接受中心静脉营养的病人,虽常发生亚临床性静脉血栓形成,但在短程静脉营养期间,发生有临床意义的血栓形成实不多见。但在长期静脉营养病人中,血栓形成发生率较高。如发现手臂和同侧颈部肿胀,颈静脉肿胀,都应想到此症。应用极低剂量肝素(每日静脉营养液中5000~6000 U)或华法林(约每日1 mg),可使中心静脉血栓形成发生率减低,而不致发生出血性不良效应,需要长期静脉营养的病人,应作此考虑。

发生严重代谢紊乱,可能是由于静脉供热量过多超逾需要,只以右旋糖供热,或营养素缺乏过多所致。自静脉营养疗法应用以来,就已发现与恢复营养有关的突发性严重甚至危及生命的并发症(营养恢复综合征,refeeding syndrome)(表230-4)。慢性营养不良病人恢复营养过快,更易发生。它与液体和电解质紊乱,营养不良性脏器功能失常,维生素缺乏等有关。恢复营养所致血浆胰岛素浓度增高,如补偿不当,可致严重低钾、低镁和低磷酸盐血症。高胰岛素血症促使细胞外钾进入细胞内,致使血钾减低。葡萄糖和胰岛素刺激糖酵解,促使细胞对磷的摄取和利用增多,用于糖酵解中间产物的磷酸化和三磷酸腺苷的合成。高胰岛素血症也能使组织对镁的摄取增加,从而导致低镁血症。低钾、低镁和低磷酸盐血症的不良影响,见本书第112章~第115章。此外,高胰岛素血症还促使肾小管对钠回收增多,故细胞外液扩张,可使极度营养不良、左室心肌质量减低的病人发生心脏失代偿。患者应补充硫胺。

肝功能失常是静脉营养时最常见的消化系统并发症,可能是治疗本身引起的,也可能是病人内在疾病或用药所致。成人与静脉营养有关的肝病常见,一般都是良性和暂时性的。但有些需要长期静脉营养的病人,肝功能出现持久性改变,并有纤维性或胆汁淤积性损害。并发症可能是生化方面(血清转氨酶、碱性磷酸酶或胆红素增高),也可能为组织学改变(脂肪变性〈steatosis〉、门三体炎〈portal triaditis〉)。转氨酶增高一般出现在治疗早期(静脉营养开始后1~2周),以后治疗未变,即常自行消失。胆红素和碱性磷酸酶增高发生稍延后(治疗2~3周后)。

与静脉营养相关的肝脏改变,病因现仍未详,可能与很多因素有关,包括静脉营养溶液本身(右旋糖、总热量过多或去脂静脉营养)、营养缺乏(肉碱〈carnitine〉、牛磺酸〈taurine〉、必需脂肪酸缺乏)和胆汁淤积。与静脉营养有关的胆道并发症如无胆石性胆囊炎、胆囊泥沙、胆石症等。其中泥沙是最常见的并发症,发生在胃肠道未被运用时。肝功能试验异常不能成为停止或改变静脉营养的依据,因为肝功能试验异常未必即表明肝脏功能确有改变。其他可能引起肝功能改变的病因如肝外梗阻、药物或感染影响等,皆应排除。还应对营养治疗方案再作检讨,肯定热量摄入未过多,输注的是混合热源(即右旋糖、蛋白质和脂肪)。此外,接受长期静脉营养的病人,发生代谢性骨病的风险也会增加。

## A 级论证文献

❶Van den Burghe G, Wouters P, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patints. N Engl J Med, 2001, 345: 1359 - 1367.
作者等的研究证明:住院危重病人应以胰岛素严控血糖水平。

## 推荐阅读

American Gastroenterological Association Clinical Practice and Practice Economics Committee. AGA technical review on parenteral nutrition. Gastroenterology, 2001, 121: 970 - 1001.
本文是美国胃肠病学会临床及临床经济委员会有关当前静脉营养临床应用的文献评述。

ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. J Parenter Enteral Nutr, 2002, 26: 15A - 1385A.
美国营养学会为成人和儿科病人肠外(静脉)及肠道营养提出的指导原则。

(王贤才,郭景甫 译;曾汉英,游亚东,黄丽丽 校)

# 第231章
# 微量营养素状况失常的影响

Joel B. Mason

微量营养素(micronutrients)是膳食中保持健康所必需的成分,种类繁多,生理作用也很不相同。有些是在酶中起辅酶或辅基作用,有些是作为生化基质或激素,有些微量营养素功能现仍未详。正常情况下,各微量营养素为保持正常生理作用每日须由膳食摄入的平均量,都以毫克计,甚至更少。这样的数量要求,即可与常量营养素(macronutrients)区别开来,后者即糖类、脂肪、蛋白质以及钙、镁、磷等常量矿物质(macrominerals)。

为保持内环境的稳定和正常运作,膳食中大多数营养素的摄入量都要求既不过少,也不能过多。这种"生理窗口"(physiological window)无论是不足还是过多,都可能引起病变。"窗口"大小,视不同微量营养素而异,这是必须铭记在心的,特别是在当前,某些微量营养素正在越来越多地试用于治疗目的时。很多因素都能影响膳食中某一特定微量营养素的需要,保持生理功能所需的摄入量只是其中之一(表231-1)。美国科学院食品和营养委员会公布的"每日推荐许可量"(recommended daily allowances; RDA)在1998—2001年已作过修订,成人许可值见表231-2及表231-3。还为每种微量营养素初次公布了**可耐受上限**(tolerable upper limits),即不会对健康构成不利风险的每日经口摄入的极限(表231-2,图231-3)。**适量摄入**(adequate intake)是指防止发生缺乏而需摄入的量,它与**最适摄入量**(optimal intake)不一定是同义语,也是本章将要更多讨论的问题。

## 维生素和微量元素

### 维生素

见表231-1。维生素很久以来就被分为脂溶性(A、D、E、K)和水溶性(所有其他维生素)两大类。这样的分类仍有生理意义。没有一种脂溶性维生素起辅酶作用,吸收主要是通过微胶粒(即分子团或微胶束)途径(micellar route),与脂肪吸收不良有关的病理生理情况,常伴有脂溶性维生素的选择性缺乏。与此相反,水溶性维生素大多是起辅酶作用,在肠中也不是通过亲脂相吸收的。

### 微量元素

见表231-3。动物研究已确定15种微量元素是保持健康所必需的,它们是:铁,铜,铬,硒,碘,氟,锰,钼,钴,镍,锡,硅,钒,砷。但只有前10种已有可靠证据证明是人体必须具备的。钴似乎只是作为维生素$B_{12}$的组分而必需的,孤立性钴缺乏状态从未有之。另几种必需微量元素的缺乏综合征,也是近来才被发现的,因为它们需要量极小,而在各种食品中又分布

**表231-1**
**决定膳食中某项微量营养素需要量的因素**

| |
|---|
| **生理因素** |
| 生物利用度:摄入的微量营养素能被同化并用于生理目的的份额 |
| 完成生理作用所需数量 |
| 机体对该微量营养素的再利用度 |
| 营养素在体内的分布:储备等 |
| 性别影响 |
| 所处生命周期:宫内发育,儿童期,成年期,老年期,妊娠,哺乳 |
| **病理生理和药物学因素** |
| 先天性代谢缺陷对微量营养素的同化、利用或排出的不同影响 |
| 获得性疾病状态使保持内环境稳定所需数量发生改变(如营养不良、消化失常、利用增加等) |
| 生活习惯,如抽烟,饮酒 |
| 影响生物利用度和体内利用的药物 |

很广。因此只有在特殊情况下，如长期依赖静脉营养（全胃肠道外营养，TPN）维持生命的病人中，有过一些这样的缺乏综合征报道。

微量元素的生化功能还不像维生素那样已被充分阐明，但它们的功能看来大多是作辅基（prothetic group）成分，或为一些酶的辅因子（cofactors）。除铁、硒、碘外，所谓测定必需微量元素的提法也是值得商榷的，因为这些元素在体液和组织中的浓度几近于无；它们在血中的水平往往不与靶组织中含量平行；在进一步认识其生化功能前，也无法提出功能试验；因此大多数微量元素目前还无法提出准确、适宜的检测方法，进行评估。

## 可使膳食中维生素和矿物质需要量增加的情况

很多生理、病理生理和药物学因素都能使膳食中微量营养素的需要量增多（表231-1）。这些因素共同作用时，就可使陷于缺乏状态的风险增加。

### 生理因素

生命周期中所处阶段，对某些营养素的需要有重

**表 231-2**

**维生素及其功能**

| | 生化和生理 | 缺乏［RDA*］ | 中毒［TUL†］ | 状态测定 |
|---|---|---|---|---|
| **脂溶性维生素** | | | | |
| 维生素 A | 有些视黄醇类化合物生物活性与视黄醇相似。类胡萝卜素结构即如此。有些类胡萝卜素（特别是β-胡萝卜素）代谢为具维生素A活性的化合物，故被认为是维生素A原化合物。维生素A是视紫质和视紫蓝质的构成物，为视杆和视锥细胞中的光敏感蛋白。在某些组织中，诱导和维持细胞分化，需有此物。在胚胎发育中是正常形态发生的信号，也是保持细胞免疫所必需的。视黄醇1 μg相当于维生素A 3.33国际单位 | 毛囊角化过度和夜盲为早期表现。缺乏较重时结膜干燥、角膜变性（**角膜软化**），上皮增生迅速而脱分化是缺乏的较后期表现。Bitot **斑**（结膜或角膜局限性泡膜样改变）为干燥症的表现。如未矫治，可因角膜破坏和网膜功能失常而致失明，还可使感染性增加。［女:700 μg，男:900 μg］ | 成人 > 150 000 μg 可致**急性中毒**：颅内压增高，皮肤剥脱，肝细胞坏死。日常摄入 > 10 000 μg 可致**慢性中毒**，表现如脱发，共济失调，皮炎，脑假瘤，肝细胞坏死，血脂增高等。妊娠早期一次性服用维生素A（30 000 μg）或每日习惯性摄入 > 4500 μg 有致畸性。类胡萝卜素摄入过多可使皮肤发生一种良性黄变。斑蝥黄（canthaxanthin）也是一种类胡萝卜素，大剂量可致视网膜病 | 血浆视黄醇浓度和乳液及泪液中维生素A浓度都能准确测定。中毒最好由血浆视黄醇酯水平确定。夜视觉的暗适应定量检查和视网膜电图都可用于功能试验 |
| 维生素 D | 一组以胆骨化醇（维生素 $D_3$）为基本结构的固醇化合物。皮肤经UV-B照射后即由7-脱氢胆固醇形成胆骨化醇。有一种植物固醇即麦角骨化醇也能以类似方式转化为维生素 $D_3$ 而有类似维生素D活性。25和1号位在肝和肾中分别羟化，成为最具有生物活性的1，25-二羟维生素D。增加肠内钙和磷酸盐吸收，保持细胞内外该二离子浓度，并协同甲状旁腺激素，促使骨矿质释出。在某些上皮中可使增生放慢，而促进分化。1 μg = 40 IU | 儿童缺乏引起**佝偻病**，成人缺乏导致**骨软化**。佝偻病主要特征是骺板扩张，以非矿化基质取代正常骨质。后者亦见于骨软化。还可见到骨畸形和病理骨折。血清钙和磷酸盐浓度可能减低。［19 ~ 50 岁，15 μg；51 ~ 70 岁，10 μg；> 70 岁，15 μg］ | 过多时可使血清钙与磷酸盐浓度异常增高；还可发生转移性钙化、肾损害和精神改变。［50 μg］ | 循环中主要代谢物25-羟维生素D浓度可以反映系统状态，但慢性肾衰竭时例外，此时由于肾内1-羟化障碍，使一羟和二羟维生素浓度失调，故须测定血清1，25-二羟维生素D浓度 |

**表 231-2**

**维生素及其功能**(续)

| | 生化和生理 | 缺乏[RDA*] | 中毒[TUL†] | 状态测定 |
|---|---|---|---|---|
| 维生素 E | 至少有 8 种天然化合物有此生物学活性,有些是生育醇,有些是生育三烯酚。生物活性最强的维生素形式是 α-生育酚。目前人类膳食中唯一有生物学活性的形式估计是 α-生育酚。作用为抗氧化剂,在亲脂环境中为自由基清除剂,特别是在细胞膜中。可与其他抗氧化剂如硒共同作用 | 因膳食中摄入不足所致缺乏,发达国家罕见。通常累及:(1)早产婴儿;(2)脂肪吸收不良者;(3)血中 β 脂蛋白缺失者。红细胞脆性可致溶血性贫血。神经元变性可致末梢神经病、眼肌麻痹和脊髓后柱破坏。如不及早矫治缺乏,神经系统病变常不可逆。早产儿可致溶血性贫血和晶体后纤维增生。还有细胞免疫抑制的报道。[15 mg] | 有维生素 K 依赖性前凝血质水平减低和口服抗凝剂作用增强的报告。白细胞功能失常。剂量 800 mg/d 可使出血性脑卒中发生率轻度增加。[1000 mg] | 最常检测的是血浆或血清 α-生育酚浓度。以每 mg 血浆总脂的含量报告更为准确。红细胞过氧物溶血试验非完全特异性,但仍不失为细胞膜抗氧化功能的实用检测方法 |
| 维生素 K | 有类似生物学活性的一族萘醌化合物,叶绿醌(维生素 $K_1$)来自植物,各种甲基萘醌(维生素 $K_2$)来自细菌。为很多蛋白中谷氨酸残基转译后 α 或 γ 羟化的必需辅因子。这些蛋白包括循环中几种前凝血质和和抗凝剂,以及骨基质和肾上皮中蛋白 | 缺乏综合征罕见,除非是(1)哺乳新生儿,可致"新生儿出血病";(2)吸收不良或因服药(如香豆素、苯妥英、广谱抗生素)影响维生素 K 代谢的成人;(3)大量服用维生素 E 和抗凝剂者。通常表现为出血过多。[女:90 μg;男:120 μg] | 维生素 $K_1$ 快速静脉输注可能发生呼吸困难、潮红和心血管虚脱,似与药物在溶液中的弥散有关。补充本品可能干扰以香豆素为基础的抗凝作用。孕妇大量服用甲萘醌,所生婴儿可能发生溶血性贫血、高胆红素血症和核黄疸症。[TUL 未定] | 一般以凝血酶原时间测定维生素 K 功能状态,但对维生素 K 缺乏既非特异性,也不敏感。测定血浆羧化不足的凝血酶原即维生素 K 缺失或被拮抗时诱导的蛋白(PIVKA Ⅱ)更为准确,但尚未广泛开展 |
| **水溶性维生素** | | | | |
| 硫胺(维生素 $B_1$) | 水溶性化合物,有取代基嘧啶和噻唑环,并有一羟乙基侧链。辅酶形式为硫胺焦磷酸(TPP)。在很多 α-酮酸脱羧和转酮醇反应中起辅酶作用。硫胺不足时以上反应窒碍,故 ATP 合成不足,糖代谢失常。除以上作用外,可能还作用于神经元传导 | 经典型缺乏综合征("脚气病")见于以精制大米为食的亚洲人。乙醇中毒和慢性肾透析亦常致此症。糖类摄入高增加对硫胺的需要。轻度缺乏时激惹、疲惫、头痛。缺乏较重时末梢神经病及脑功能失常等联合出现。心血管受累("湿性脚气病")可致充血性心力衰竭,外周血管阻力减低。脑病包括眼震、眼肌麻痹、共济失调(Wernicke 型)、幻觉、短期记忆缺失、虚构症("Korsakoff 型精神病")等。注射硫胺治疗缺乏症候 24 小时内即可收效,若缺乏持续一定时期,已部分或完全不可逆转。[女:1.1 mg;男:1.2 mg] | 摄入过多时大多由尿排出,但大量(>400 mg/d)注射有发生嗜睡、共济失调和胃肠道张力减低的报道[TUL 未定] | 硫胺状态最有效的检测方法是测定红细胞转酮醇酶活力系数,即测定加入外源性 TPP 前、后的酶活力。缺乏者红细胞加入 TPP 后酶活力显著增加。亦可测定血和尿中硫胺浓度 |
| 核黄素(维生素 $B_2$) | 有异咯嗪环取代基和核糖醇侧链的化合物。在不同生化反应中起辅酶作用。主要辅酶形式是黄素单核苷酸(FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)。各种代谢途径中的氧化还原反应都有核黄素全酶参与 | 常与 B 族其他维生素缺乏联合出现,孤立性核黄素缺乏可致鼻咽黏膜充血,水肿,唇干裂,口角炎,舌炎,脂溢性皮炎,正常色素、正常细胞性贫血等。[女:1.1;男:1.3] | 人类尚无中毒报道。[TUL 未定] | 最常用检测方法是测定红细胞中谷胱甘肽还原酶活力系数(但葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏者此试验无效)。测定血和尿中浓度的方法较差 |

**表 231-2**

**维生素及其功能(续)**

| | 生化和生理 | 缺乏[RDA*] | 中毒[TUL†] | 状态测定 |
|---|---|---|---|---|
| 烟酸(维生素 $B_3$) | 指烟酸和相关酰胺(烟酰胺)。活性辅酶形式是烟酰胺与腺嘌呤二核苷酸结合形成的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)其还原型(NADP)。200 种以上酶蛋白(脱辅基酶)用作电子受体或氢供体(作为辅酶或共同底物)。色氨酸(必需氨基酸)是烟酸前体;膳食中色氨酸 60 mg 约可生成烟酸 1 mg。故膳食中需要部分决定于食物中色氨酸含量。通常是由热量摄入决定需要量的(即每 1000 kcal 中烟酸当量)。大量烟酸(1.5 - 3.0 g/d)能有效减低低密度脂蛋白胆固醇,提高高密度脂蛋白胆固醇 | 经典型缺乏综合征是**糙皮病**,常见于以玉米为主要能源的地区,中国、非洲和印度仍有地方性流行。典型表现为腹泻、痴呆(或焦虑、失眠)和皮肤日晒区的色素性皮炎。早期症候有舌炎、口炎、阴道炎、眩晕和烧灼性感觉异常。类癌综合征时,因色氨酸被引向其他合成途径,故亦偶有缺乏症候。[女:14 mg;男:16 mg] | 人类中毒大多来自对其降血脂效应的研究和检查,表现如血管舒缩现象(潮红)、血糖增高、肝实质损害和高尿酸血症等。[35 mg] | 检测不无困难:测定血水平不可靠,故测定尿中烟酸代谢物 *N*-甲基烟酰胺和 2-吡啶酮排出量被认为是目前最有效检测方法 |
| 维生素 $B_6$ | 指几种吡啶衍生物,包括吡多醇(PN)、吡多醛(PL)和吡多胺(PM),在体内可以互变。辅酶形式是吡多醛-5-磷酸(PLP)和吡多胺-5-磷酸。作为辅酶,$B_6$ 参与很多转氨反应(从而介入葡萄糖异生)、由色氨酸合成烟酸以及几种神经递质和 δ-氨基酮戊二酸(合成血红素)的合成。还有与辅酶活力无关的作用:PL 和 PLP 与血红蛋白结合,改变 $O_2$ 亲和性;PLP 还与类固醇受体结合,抑制受体对 DNA 的亲和性,以调节类固醇活力 | 常与其他水溶性维生素缺乏并发。中至重度缺乏时可见口炎、口角炎、舌炎、激惹、抑郁、神志混浊等。严重缺乏时有发生正常色素、正常细胞性贫血的报道。脑电图可有改变,婴儿有惊厥发生。有些铁粒幼红细胞性贫血,应用维生素 $B_6$ 后收效。烟酰胺、环丝氨酸、青霉胺、乙醇和茶碱等都能抑制 $B_6$ 代谢。[19 ~ 50 岁:1.3 mg; > 50 岁,女 1.5 mg,男 1.7 mg] | 长期服用剂量 > 200 mg/d 可致末梢神经病和光敏性。[100 mg] | 检测方法甚多。最常用的是血浆或红细胞 PLP 水平测定。口服负荷量色氨酸后,测定尿中黄尿酸排出量,或红细胞丙氨酸/天冬氨酸转氨酶(ALT/AST)活力指数,都是维生素 $B_6$ 依托性酶活力的功能性测定 |
| 叶酸 | 包括一组 35 种以上相关的蝶呤化合物。天然存在的这种维生素,已发现 35 种以上形式。充分氧化型的叶酸,为其药物形式,但无天然产物。所有叶酸功能都与它们能转移一个碳基团有关。这是几种氨基酸代谢中新合成核苷酸的必需步骤,"通用"甲基供体 *S*-腺苷甲硫氨酸的再生,叶酸亦不可少。抑制细菌和癌细胞叶酸代谢,是磺胺类抗生素和化疗药物如氨甲蝶呤、5-氟尿嘧啶的作用基础 | 生育年龄妇女最易发生缺乏。"经典性"缺乏综合征是巨幼细胞性贫血。骨髓造血出现巨幼细胞特征,反映 DNA 无效合成。末梢血片可见巨型卵圆形细胞和核分叶平均 3.5 个以上的多形核白细胞。口腔和胃肠上皮常有巨幼细胞性改变,增生迅速,分别出现舌炎和腹泻。柳氮磺胺吡啶和苯妥英抑制叶酸吸收,故可诱导缺乏 | 日量 > 1000 μg 能部分矫治维生素 $B_{12}$ 缺乏所致贫血而使伴随的神经病变掩匿不显(可能更为加剧)。大剂量还可使癫痫发作阈减低而易致发作。注射用药偶有变应现象发生,但可能是药物弥散所致。[1000 μg] | 测定血清叶酸水平反映近期叶酸平衡状况,红细胞叶酸缺乏早期,血清同型半胱氨酸增高,但非特异性改变,因为维生素 $B_{12}$ 缺乏及肾功能障碍时亦可增高 |

**表 231-2**

**维生素及其功能(续)**

| | 生化和生理 | 缺乏[RDA*] | 中毒[TUL†] | 状态测定 |
|---|---|---|---|---|
| 维生素 C(抗坏血酸及脱氢抗坏血酸) | 抗坏血酸迅速氧化为脱氢抗坏血酸,后者在体内又能还原,故具维生素 C 活力,维生素 C 总量即为抗坏血酸和脱氢抗坏血酸浓度之和。由于还原作用,在液态环境中主要为生物抗氧化剂。生物合成胶原、肉碱、胆酸和去甲肾上腺素,以及肝混合功能加氧酶系统的运作等,皆需此物。食物中维生素 C 能增加肠黏膜对非血红素铁的吸收 | 明显缺乏发达国家已甚罕见。经典缺乏综合征**坏血病**的特征是疲困、抑郁和结缔组织广泛异常和龈炎、淤点、毛囊周围出血、创口愈合不良、卷发、角化过度、体腔出血等。婴儿可有骨化和生长缺陷。吸烟可使血浆和白细胞中维生素 C 水平减低。[女:75 mg;男:90 mg;吸烟者需量增加 30 mg/d] | 成人日量>500 mg 有时可致恶心和腹泻。尿液酸化和草酸盐合成可能增多,使人担心肾结石问题,但尚未证实。补充维生素 C,可能干扰以氧化还原电位为基础的实验室检查(如便潜血、血清胆固醇和血糖测定等)。长期大量补充维生素 C,停药时应以 1 月时间渐减,以防发生"反弹性坏血病"。[2 g] | 血浆抗坏血酸浓度反映近期膳食摄入情况,白细胞中水平更能反映组织储备。膳食摄入情况相同时,女子血浆水平比男子约高 20% |
| 维生素 $B_{12}$ | 一组密切相关的钴胺化合物,特征为有一咕啉环(中心有一钴原子),以氨丙醇桥与核糖核酸相连。微生物是一切天然 $B_{12}$ 的最终来源。两种活性辅酶形式是脱氧腺苷钴胺和甲基钴胺。合成琥珀酰辅酶 A 和甲硫氨酸,需要这些辅酶;前者是糖和脂类代谢所必需的,而合成甲硫氨酸,是氨基酸代谢、嘌呤和嘧啶合成、很多甲基化反应和细胞内叶酸存留的必需反应 | 膳食不足所致缺乏罕见,除非是绝对素食主义者。多数缺乏都是肠吸收丧失所致,如由于恶性贫血、胰功能障碍、萎缩性胃炎、小肠细菌繁殖、回肠病等。持续匮乏可致巨幼细胞性贫血,其他上皮也有巨幼改变("叶酸"栏)。末梢神经、脊髓后柱和侧柱以及脑内神经等,皆可发生髓鞘脱失。精神活动失常,精神病及精神抑郁者有之。血液和神经并发症也能单独发生。补充叶酸 1000 μg/d,可使贫血部分好转,但也使神经病变掩匿不显(甚至更为加剧)。[2.4 μg] | 结晶 $B_{12}$ 制剂有少数变态反应报道,但可能为药质不纯而非 $B_{12}$ 本身所致。[TUL 未定] | 血清及血浆浓度一般皆能准确测定。已有神经并发症的隐性缺乏("缺乏"栏),最好测定血浆 $B_{12}$ 浓度的同时,再由血清甲基丙二酸浓度测定验证,这是反映细胞缺乏的敏感指标 |
| 生物素 | 由酰脲环与取代基四氢噻吩环融合的二环化合物。肠内细菌合成是体内生物素的重要来源。膳食中生物素大多与赖氨酸相连,故称生物素基赖氨酸或生物胞素。赖氨酸在肠内须先经生物素酶水解才能吸收。生物素主要在几种羧化酶中起辅酶作用,全酶都是催化 ATP 依赖性 $CO_2$ 转移。羧化酶是糖和脂类代谢的重要酶 | 孤立性缺乏罕见。人类缺乏是由实验方法造成,膳食中长期缺乏此物,或为长期静脉营养而未添加此物,或因吃大量生蛋白(后者所含抗生物素蛋白,与生物素结合的亲和性极高而使之不能利用)。缺乏时可致意识状态改变、肌痛、感觉过敏、食欲不振等。以后还可发生脂溢性皮炎和脱发。生物素缺乏常伴有乳酸中毒和有机酸尿。[30 μg] | 人类尚无中毒报道,儿童用量曾高达 40 mg/d。[TUL 未定] | 缺乏时血浆和尿中生物素浓度减低,尿中甲基枸橼酸、3-甲基巴豆酰甘氨酸和 3-羟异戊酸浓度增高 |

**表 231-2**

**维生素及其功能**(续)

| | 生化和生理 | 缺乏[RDA*] | 中毒[TUL†] | 状态测定 |
|---|---|---|---|---|
| 泛酸 | 以酰胺键与β-丙氨酸相连的泛解酸化合物。泛酸是CoA和磷酸泛酰巯氢乙胺的必需组分。脂酸合成与β氧化以及胆固醇、类固醇激素、维生素A与D及其他异戊二烯类衍生物合成皆需此物。CoA还参与几种氨基酸和δ-氨基酮戊酸的合成,后者是$B_{12}$中咕啉环、血色素卟啉环和细胞色素的前体。乙酰化和各种蛋白酰基化也都需要CoA | 缺乏罕见,只有以半合成膳食饲养及由该素拮抗剂引起的缺乏报告。人类孤立性实验性缺乏可致疲困、腹痛、呕吐、失眠和肢体感觉异常。[5 mg] | 日量10 g有腹泻报道。[TUL未定] | 全血和尿中泛酸浓度能提示体内状态,血清水平恐不可靠 |

*美国食品和营养委员会1999—2001年确定的成年男女"每日推荐许可量"(RDA)。有些由于资料不足,未能确定RDA,则是收入该委员会所定适当摄入量(AI)。

†美国食品和营养委员会1999—2001年确定的成人"可耐受上限"(TUL)。

CoA=辅酶A;PTH=甲状旁腺激素;UV-B=紫外线B。

**表 231-3**

**营养性微量元素及其临床意义**

| | 生化和生理 | 缺乏[RDA*] | 中毒[TUL†] | 状态测定 |
|---|---|---|---|---|
| 铬 | 膳食中铬有无机和有机形式。铬对人类的主要功能是增强胰岛素作用,即以循环中二烟酰谷胱甘肽("葡萄糖耐受因子")出现,故对糖类、脂肪和蛋白质代谢皆有影响 | 人类缺乏只见于长期接受静脉营养而铬补充不足时。患者血糖增高,葡萄糖耐受不良,并有血浆游离脂肪酸增高、神经病、脑病和氮代谢失常等报道。轻度葡萄糖耐受不良而其他方面仍甚健康的人,补铬能否使葡萄糖耐受情况改善,尚有争议。[女:25 μg;男:35 μg] | 口服中毒罕见,似只限于胃刺激。空气接触可致接触性皮炎、湿疹、皮肤溃疡、支气管癌。[TUL未定] | 血浆及血清铬浓度能大致反映体内铬状态,似只在明显高于或低于正常时才有意义 |
| 铜 | 铜由特异性肠转运机制吸收,入肝结合为铜蓝蛋白,进入循环并送达靶组织。铜排出主要由胆汁进入粪便。吸收和排出量皆随膳食中铜量而异,以此保持体内稳定。铜是很多酶的组分,如胺氧化酶、亚铁氧化酶、细胞色素C氧化酶、多巴胺β-羟化酶、超氧化物歧化酶、酪氨酸酶等 | 膳食缺乏罕见,但已在完全以牛奶喂养的早产儿和低体重婴儿以及长期接受TPN而疏于补铜的人中发现。临床表现为皮肤和毛发脱色、神经紊乱、白细胞减少、低色素小细胞性贫血和骨骼改变。贫血系因铁利用障碍所致,故为缺铁性贫血类型。除贫血和白细胞减少外,与Menkes病相似,后者为与铜利用障碍有关的一种罕见遗传病。[900 μg] | 大量摄入和烧伤皮肤上所用铜盐吸收,可致急性铜中毒。较轻症状如恶心呕吐、上腹痛、腹泻等;严重病例可致昏迷和肝坏死。铜剂日量低至70 μg/kg即可中毒。慢性中毒亦有报道。Wilson病为血浆铜蓝蛋白水平异常减低、肝和脑内铜聚积所致损害的罕见遗传病。[10 mg] | 检测边缘性缺乏尚无可用方法。但由血清铜和铜蓝蛋白减低及红细胞超氧物歧化酶活力低下诊断显著缺乏则甚可靠 |
| 氟 | 以离子形式了解较多。进入骨的晶体结构,而使其物理性能发生改变 | 婴儿摄入<0.1 mg/d,儿童<0.5 mg/d可使龋牙发生率增加。成人最佳摄入量为1.5~4.0 mg/d。[女:3 mg;男:4 mg] | 急性摄入氟化物>30 mg/kg可能死亡。慢性摄入过多[>0.1 mg/(kg·d)]可致牙斑釉、肌腱和韧带钙化、外生骨赘和骨脆性增加。[10 mg] | 因尚无良好检测方法,只能估计摄入量或由临床评估 |

**表 231-3**

**营养性微量元素及其临床意义(续)**

| | 生化和生理 | 缺乏[RDA*] | 中毒[TUL†] | 状态测定 |
|---|---|---|---|---|
| 碘 | 食物中碘吸收迅速,在甲状腺中浓缩,组入甲状腺素($T_4$)和三碘甲腺原氨酸($T_3$)。循环中主要与甲状腺素结合球蛋白结合,作用为调节休息时能耗,以及儿童的生长和发育 | 如未补碘,主要靠碘含量甚低土壤所产食物供碘的地区,有地方性碘缺乏发生。母亲缺碘可致婴儿缺乏,引起自发流产、死产、甲状腺功能减低、克汀病、侏儒症等。生后第2年,脑仍在迅速发育中,此期碘缺乏,可致持久性认知缺陷。成人除有不同程度甲状腺功能减低外,腺体可见代偿性肥大(甲状腺肿)。[150 μg] | 大剂量(>2 mg/d)可因阻断甲状腺激素合成而致甲状腺功能减低。过去缺碘者补碘量>100 μg/d偶致甲状腺功能亢进。[1.1 mg] | 根据甲状腺肿发生率可对居民碘状态作出评估。测定尿碘排出量也是有效评估途径。血中促甲状腺激素(TSH)水平则是间接因而不是完全特异性的评估方法 |
| 铁 | 参与很多金属蛋白如血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素酶以及很多氧化酶和氧合酶的氧化还原反应。主要以铁蛋白储存。肠内对"血红素"铁的吸收为15%~20%,对蔬菜中铁吸收率为1%~8%,但食物中抗坏血酸可使后者吸收率增加;禽类、鱼、牛肉和缺铁亦有此作用。植酸和鞣酸可使铁吸收减少 | 为世界上最常见的微量元素缺乏。生育年龄妇女由于经血流失、妊娠和哺乳等原因,最易缺铁。经典性缺铁综合征为低色素小细胞性贫血。舌炎和反甲(匙形甲)亦可见到。早期症状常为易感疲劳。儿童轻度缺乏虽不足以引起贫血,但可有行为改变和学习成绩不良。[绝经后女子和男子:8 mg;绝经前女子:18 mg] | 习惯性膳食中铁摄入量极度增高、肠内吸收过多或反复注射铁剂皆可致铁负荷过重。铁储存过多一般在网状内皮组织中聚集,损伤甚微(含铁血黄素沉着症)。如负荷过重持续不已,最终将在肝、胰、心脏、滑膜等组织中聚积,即为血色病(第225章)。遗传性血色病为常见隐性性状,纯合子肠内铁吸收过多。[45 mg] | 铁负平衡开始是造成骨髓中铁储备枯竭和血清铁蛋白减低。以后随着缺乏程度的加重,血清铁(SI)减低,总铁结合量(TIBC)增高。铁饱和度(SI/TIBC)<16%提示铁缺乏。小红细胞征、低色素性改变和贫血是铁缺乏的较后期表现。血清铁蛋白水平增高及铁饱和度>60%提示负荷过重,但系统性炎症性病变时血清铁蛋白亦可增高,而无论体内铁状态如何 |
| 锰 | 锰是几种金属酶的成分。锰大多在线粒体中,为锰超氧化物歧化酶组分 | 锰缺乏在人类尚未得到肯定证明。据说能引起低胆固醇血症、体重减轻、毛发和指甲改变、皮炎、维生素K依赖性蛋白合成障碍等。[女:1.8 mg;男:2.3 mg] | 人类经口摄入中毒尚未发现。中毒性吸入可致幻觉、其他意识改变、锥体外运动障碍等。[11 mg] | 在对缺乏综合征取得更多认识前,还很难对其状态提出适当检测方法 |
| 钼 | 几种酶的辅因子,主要是黄嘌呤氧化酶和亚硫酸氧化酶 | 人类有一疑似钼缺乏病例,系注射亚硫酸盐所致,引起高羟基嘌呤血症、低尿酸血症和硫酸盐排出减少。[45 μg] | 人类中毒尚无充分描述,大剂量时可能干扰铜代谢。[2 mg] | 在对缺乏综合征取得更多认识前,实验室检测方法意义不大 |
| 硒 | 硒是几种酶的组分,主要如谷胱甘肽过氧化物酶,此酶似能防止氧化和自由基对各种细胞结构的损害。迹象提示硒的抗氧化保护作用似乎是与维生素E协作的,因为二者中一种缺乏似能使另一种缺乏所致损伤更为加剧。甲状腺素转化为活性更强的代谢物三碘甲腺原氨酸,亦有硒参与 | 北美硒缺乏罕见,除非是长期接受TPN而疏于补硒者。患者可有肌痛和心肌病。但世界上有些地区主要是中国的一些地方,硒摄入为边缘性,所致**克山病**即为以心肌病为特征的地方病。补硒能预防(但不能治疗)此病。[55 μg] | 中毒有恶心、腹泻、意识改变、末梢神经病和毛发、指(趾)甲脱失,见于误服大量(27~2400 mg)硒剂的人。[400 μg] | 红细胞谷胱甘肽过氧化物酶活力和血浆(或全血)硒浓度能反映体内硒状态,准确度中等 |

**表 231-3**

**营养性微量元素及其临床意义**(续)

| | 生化和生理 | 缺乏[RDA*] | 中毒[TUL†] | 状态测定 |
|---|---|---|---|---|
| 锌 | 肠吸收为一特异过程,妊娠和皮质类固醇可使吸收增多,同时摄入植酸盐、磷酸盐、铁、铜、铅或钙则能减少锌吸收。锌摄入减少可使吸收效率提高,便中排出减少,从而达成锌平衡。锌是100种以上酶的组分,包括DNA多聚酶、RNA多聚酶、tRNA合成酶等 | 轻度缺乏可使儿童生长滞缓。缺乏较重时,可致生长停顿、畸变、性腺发育不良和不育、味觉障碍、创口愈合不良、腹泻、四肢和孔口周围皮炎、脱发、角膜混浊、暗适应丧失、行为改变等。细胞免疫亦有影响。由于慢性腹泻、瘘道等原因所致胃肠分泌物流失过多,亦可致缺乏。**肠病性肢端皮炎**为一罕见隐性遗传病,肠内锌吸收障碍。[女:8 mg;男:11 mg] | 成人一日服锌 >200 mg可致急性锌中毒,表现为上腹痛、恶心呕吐和腹泻。吸入锌烟雾可致呼吸急促、出汗、软弱。铜与锌在肠内竞相吸收。长期摄锌 >25 mg/d可致铜缺乏。长期摄锌 >150 mg/d可致胃糜烂、HDL胆固醇水平减低和细胞免疫障碍。[40 mg] | 锌状态尚无准确指标可供临床应用。血浆、红细胞和毛发中锌浓度常致误导。特别是急性病时已知可使血浆锌水平减低,部分是由于锌由血浆向肝内转移。测定暗适应、味觉灵敏度和创口愈合速率等功能试验皆无特异性 |

*美国食品和营养委员会1999—2001年确定的成年男女"每日推荐许可量"(RDA)。有些由于资料不足,未能确定RDA,则是收入委员会所定适当摄入量(AI)。

†美国食品和营养委员会1999—2001年确定的成人"可耐受上限"(TUL)。

PTH = 甲状旁腺激素;4V-B = 紫外线B。

要影响。在生长和发育的迅速阶段,如宫内发育、婴儿期、青春期、妊娠期等,对某些微量营养素的利用量(以公斤体重为基础)明显增加。妊娠期间,对大多数微量营养素的需要都增加,特别是由于胎盘和胎儿组织的迅速增生,对铁和叶酸的需求增长尤甚。哺乳期的需要量也明显增多。哺乳妇女除了妊娠期的需要外,对锌和维生素A、E、C的需要增长尤甚,以满足因产乳而带来的代谢需要。

婴儿期很易发生特定微量营养素的缺乏。美国健康婴儿出生时一般都会补充维生素K,生后第1年中,补充铁和维生素D,因为它们对这些营养素的缺乏特别易感。

妇女从月经初潮到绝经整个生育期内,由于月经、妊娠和哺乳的流失,使得保持铁平衡的功能受到挑战,因此生育年龄的妇女铁缺乏发生率最高是不足为奇的。

对老人的特殊膳食要求已在RDA中正式提及,因为在生命周期中发生的连续性生理演化过程,也会对某些微量营养素产生一些具体影响。如维生素$B_{12}$状况就会明显下降,因为老人中萎缩性胃炎及与此相关的蛋白结合性$B_{12}$吸收障碍,发生较多。老年人口中,估计多达10% ~30%的人由于这种原因而面临发生维生素$B_{12}$明显缺乏的风险。因此老人应摄入一些晶体形式的维生素$B_{12}$,以满足体内需要,而不只是依托于食品中与蛋白结合的天然形式$B_{12}$。老人需要的维生素$B_6$和D量也比青年人大,对此新的RDA中也有反映(表231-3)。如51 ~70岁的人所需维生素D适当摄入量是10 μg/d(400国际单位),这比青年人多一倍;70岁以上老人还要增加15 μg。有此需要,主要似由于皮肤衰老,维生素D的合成也随之减少,皮肤接受日晒的机会也较少,特别是那些长期生活在收容部门(institutional facilities)的老人。

## 病理生理和药物学因素

肠吸收不良和消化不良,能引起多种微量营养素的缺乏。无论脂溶性还是水溶性微量营养素,主要都是在小肠近端吸收的,只有维生素$B_{12}$例外,因此,累及胃肠道近端的弥漫性黏膜病变,很易引起缺乏。但是即使小肠近端并无病变,广泛性回肠病变、小肠细菌增生和慢性胆汁郁积,也都能造成肠内结合胆酸浓度不足的局面,从而影响脂溶性维生素的吸收。慢性胰腺炎常能引起消化不良。如不治疗,常会引起脂溶性维生素吸收不良和缺乏。在这种情况下,也常见到维生素$B_{12}$的吸收不良,系R蛋白消化不足所致,但胰腺炎病人很少有维生素$B_{12}$缺乏的临床报道。

很多先天性代谢缺陷,影响机体同化、利用或保存特定维生素或矿物质的功能。不过这类缺陷一般都是部分的,只要给予的营养素量比通常需要量高出数倍,即能克服,至少是部分克服。如有以下情况,就应想到这种缺陷的存在:(1)家族中有已知缺陷者;(2)出生或婴儿期有缺乏综合征发生;(3)虽然膳食摄

表 231-4

药物影响微量营养素状态的实例

| 药物 | 营养素 | 作用机制 |
|---|---|---|
| 右苯丙胺,芬氟拉明,左旋多巴 | 可能影响所有微量营养素 | 引起食欲不振 |
| 考来烯胺 | 维生素 D,叶酸 | 吸附营养素,减少其吸收 |
| 奥美拉唑 | 维生素 $B_{12}$ | 可使细菌轻度繁殖;减少胃酸分泌,从而影响吸收 |
| 柳氮磺胺吡啶 | 叶酸 | 影响吸收,抑制叶酸依赖性酶 |
| 异烟肼 | 吡多辛 | 影响 $B_6$ 的利用 |
| 非类固醇抗炎药 | 铁 | 胃肠道失血 |
| 青霉胺 | 锌 | 增加肾排出 |

入充分,亦未发现任何影响该营养素同化功能的疾病存在,而有缺乏综合征出现。

长期应用多种药物,可能对微量营养素产生不利影响,引起明显缺乏综合征或诱发该症。药物与营养素相互作用方式不一,一些较常见机制归纳如表231-4。有些药物是通过对某一微量营养素的抑制作用而发挥治疗效应的,如香豆素(coumarin)和氨甲蝶呤(methotrexate),前者是抑制维生素 K 介导的 γ-羧化反应,后者是与二氢叶酸还原酶紧密结合,从而抑制叶酸的代谢。

抽烟能改变几种微量营养素的代谢,包括叶酸、β-胡萝卜素和维生素 C、E 等。大规模调查证明:长期吸烟者血浆叶酸和抗坏血酸水平减低。吸烟还与口腔黏膜细胞中叶酸水平减低、白细胞中抗坏血酸水平减低和肺泡液中维生素 E 浓度减低等有关,从而证明吸烟能影响很多组织,这种影响也不只是反映这些微量营养素从血浆区间转移出来。

## 微量营养素边缘性缺乏状态的新进展

过去一个世纪以来,人们对微量营养素需要的认识已有了重大发展。随着营养科学的扩展,对微量营养素其他生理功能的发现,重新界定缺乏观念的呼声不断增长。当初对这些营养素必需摄入量是根据缺乏该素时就会发病而界定的,即经典性缺乏综合征。现在看来,这种观念还失之粗浅,因为现已发现几乎所有微量营养素都在不同生化系统中,发挥重要作用。当营养科学终于认识到功能的多样性时,就有了除经典定义以外根据生理改变而界定的新的缺乏综合征了。

虽然如此,重新界定微量营养素缺乏,重测“每日推荐许可量”,也由以下一些原因而甚感困难。如在某些情况下,特定微量营养素在提出的新功能中所起作用,证据还不是很过硬的。不仅如此,一种营养素的新的生化或生理功能即使已被充分阐明,还有一个问题就是:这种功能的最优发挥,是否就能使健康达到最优状态?举例来说,已有丰富维生素 E 储备的老人,补充维生素 E,可以提高 T-淋巴细胞对丝裂原(mitogen)反应性能。但此举是否就能减少老人的感染发生率,则仍未明了。另一困难问题是以超生理量应用微量营养素,即摄入剂量远远超过通常认为保持健康所需量是否稳妥的问题。有些微量营养素大量应用时,能对生理功能产生有利影响(如以克计服用烟酸可使低密度脂蛋白〈LDL〉胆固醇减低),这样的作用是以比较常规剂量服用该物时所未发现的,因此一般认为是该素的“药物学”效应。但是如果把营养素的膳食需要量严格界定在保持最佳健康状态所需的最低量(事实上也是这样提出的),可能就要把超生理剂量考虑为膳食需要量了。因此确定营养素的“最佳”摄入量,在很大程度上是决定于追求什么样的生理效应。不仅如此,如果群体中只要部分人可能受惠于某一营养素的超生理量,是不是就要根据这种效应,确定为所有人的膳食准则?

确定适当摄入水平意味着已有测定营养素状态的方法。在寻求这样的指标时,由于功能的多样性,往往也使人无所适从,很难确定一种关系最为贴切的测定项目。如吸烟似能使肺泡液中维生素 E 水平减低,但对血清则无此影响。因此“局限性”营养素缺乏和组织特异性需要量观念的提出,无疑也使营养状态的测定更为复杂。

以下是举例说明营养科学的进展是如何推动微量营养素需要量的再界定的。

## 叶酸

水溶性维生素叶酸，是需要重新界定维生素缺乏的有力例证。直到不久以前，有关叶酸必需摄入量还是根据防止巨幼红细胞性贫血的需要确定的，测定血清和红细胞中叶酸含量，成为确定叶酸状态的最常用方法，只要保持在认可的正常范围内，就能确保叶酸状态足以防止贫血的发生。

但是现在已有越来越多的证据说明叶酸水平减低虽还不致起引起贫血，但已能使正常生化和生理环境受到干扰。这种情况部分是由血清同型半胱氨酸增高（高半胺氨酸，homocysteine）发现的，这种氨基酸的正常代谢途径须有叶酸参与。在1998年美国实施强制性面粉强化前，美国成人对叶酸的中位数摄入量只相当于现行RDA的一半，有相当一部分人（尽管只是人口中的少数）血清同型半胱氨酸明显增高，反映对此物的处置未达最佳水平，而这可使闭塞性血管病发生增多，已被很多研究提及。维生素$B_6$和$B_{12}$也是机体处理同型半胱氨酸生化途径中的重要成分，但是现在还不清楚膳食中$B_6$和$B_{12}$摄入量达到适度的推荐水平，是否就能使同型半胱氨酸的水平减低。

临床试验确切证明：妊娠期间补充叶酸的妇女，产出有神经管缺陷婴儿的风险，比未补充叶酸而膳食摄入或血清叶酸水平尚在通常认可范围内的妇女要低。就是根据这项观察，促使美国政府下令从1998年开始，在面粉和其他生谷物中添加叶酸。现在主张育龄妇女每天从强化食品中摄入叶酸400 μg，虽然此举的“剂量效应曲线”（dose-response curve）仍未充分明确。另一项更有争议的观察是发现叶酸摄入与子宫颈、结肠直肠和肺支气管树肿瘤发生率为反相关性，甚至在叶酸状态（或膳食摄入量）还在常规认可范围内时，也是如此。

根据以上考虑，促使美国RDA把每日叶酸量从200 μg提高到400 μg，有些情况下还要进一步增加。但是大幅度增加任何微量营养素，都必须考虑中毒问题。就叶酸而言，主要是每日剂量超过1000 μg时掩盖维生素$B_{12}$缺乏的问题（表231-2）。

## 抗氧化剂和清理自由基的维生素及维生素原

维生素A、C、E和很多类胡萝卜素，都是有效抗氧化剂（antioxicants）。维生素C、E和某些类胡萝卜素，适量摄入还能清除自由基（free radicals）。这些性质虽然很久以来就已获悉，但是认识到氧化和自由基的损害，在常见变性类疾病如动脉硬化、癌症、白内障、视网膜变性和神经变性等中可能有重要作用，则还是近来的事。为检验补充抗氧化剂功效而实施的临床试验结果基本上都是令人失望的，不过也有越来越多的证据显示抗氧化剂处于边缘状态的人，大多能从中受益，而很多试验中应用的大剂量，则可能是弊甚于利。

低密度脂蛋白（LDL）能在体内氧化，而LDL这样的转化最易引起动脉硬化。防止LDL氧化，至少在动物模型上显示为能使动脉硬化的进程放慢。人类以高于RDA数倍的剂量补充维生素E（可能还有其他某些抗氧化微量营养素），是防止LDL氧化的有效方法。但是人类干预试验大多未能证明此举确能收到减少心血管事件的临床效益。

很多流行病学研究证明：口腔、肺、食管、胃（可能还有结肠直肠）癌的发生率，与膳食中新鲜蔬菜和水果摄入量为反相关性。深入剖析膳食资料，提示这些食品中，保护作用最大的是β－胡萝卜素和维生素E。

**表 231-5**

**新发现的维生素作用**

| 维生素或维生素原 | 经典性作用 | 新发现作用 |
|---|---|---|
| β-胡萝卜素 | 维生素A原 | 抗氧化剂，自由基清除剂，调节细胞间缝隙连接 |
| 烟酸 | NAD/NADP辅酶 | 降低LDL胆固醇，提高HDL胆固醇 |
| 叶酸 | 造血因子 | 减低血中同型半胱氨酸水平和神经管缺陷发生率 |
| 维生素A | 网膜中视觉输入的转导 | 诱导和保持上皮分化，支持细胞免疫，胚胎发生期间的形态发生信号 |
| 维生素D | 钙和磷酸盐代谢调节剂 | 调节上皮增生并促其分化 |
| 维生素$B_6$ | 转氨辅酶 | 调节类固醇活力 |
| 维生素C | 羟化辅酶 | 抗氧化剂 |

大剂量维生素A和某些合成同类物(如13-顺式维A酸)能使头颈癌复发率减少,但肝脏毒性有时成为这些癌症预防疗法的限制因素。大量服用,像β-胡萝卜素和维生素E一样,也能促使作为癌前损害的口腔黏膜白斑(oral leukoplakia)消退。每日补充1~3倍于美国RDA的β-胡萝卜素、硒和维生素E,已使中国一个同为胃癌和维生素E摄入边缘性高发地区的胃腺癌发生率减低。但在芬兰所作干预试验却未证明每日补充β-胡萝卜素和维生素E能使吸烟者的肺癌减少。

流行病学研究还提示白内障、视网膜黄斑变性与维生素C、E及某些类胡萝卜素的摄入为反相关性。大量实验证据提示眼的这两种常见变性,至少部分是光氧化作用造成的。而在动物模型中,迹象显示超生理量补充维生素C或E,可使白内障的发生推迟。不仅如此,服用维生素C剂量大于美国RDA的人,白内障发生率也比按RDA标准服用的人低,也能提示这些营养素超过常规推荐量时的预防作用。虽然如此,目前就要肯定抗氧化剂对白内障和黄斑变性有特异性预防作用,有关资料尚嫌不足。

在什么情况下,可以抗氧化营养素来预防或治疗慢性变性类疾病,尚须进一步研究,才能作出更好的阐释。

## 维生素$B_{12}$与神经精神性疾病

血浆维生素$B_{12}$浓度被认为是反映体内$B_{12}$状态的准确指标。健康群体的正常范围一般认为是150~900 pg/mL;直到不久以前,测定值>150(有些实验室是200) pg/mL,据信即可排除$B_{12}$缺乏引起的神经/精神症候。但是近来的观察证明:血浆$B_{12}$水平在150~400 pg/mL的人,约7%~10%可以在无巨幼细胞贫血的情况下,发生$B_{12}$缺乏的神经精神性并发症。这些人都已发现血中甲基丙二酸(methylmalonic acid)水平增高,注射维生素$B_{12}$后降至正常。血清甲基丙二酸水平增高,是反映细胞中$B_{12}$缺乏的敏感而特异性的指标。还有一种客观科学性较差的方法,即对别无其他原因可资解释的神经精神综合征病人,血浆$B_{12}$水平降至150~200 pg/mL范围时,即注射数剂维生素$B_{12}$。注意这点极为重要,因为现已获悉:萎缩性胃炎常使$B_{12}$吸收轻度减低,而老人中约30%可有此症(但无症状)。

表231-5是近来才被确认的一些维生素生化功能。今后随着营养科学的进步,维生素新作用临床意义的阐明,发挥最佳功能所需摄入量的确定,还会对维生素合理状态作出新的界定。

## 推荐阅读

Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, maganese, molybdenium, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC, Institute of Medicine, National Academy Press, 2001.
(www.nap.edu/books/0309072794 html/)
膳食参照摄入量:维生素A,K,砷,硼,铬,铜,铁,锰,钼,硅,钒,锌等。

Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC, Institute of Medicine, National Academy Press, 1999.
(www.nap.edu/books/0309063507/html/index.html).
膳食参照摄入量:钙,磷,镁,维生素D,氟化物等。

Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin $B_6$, folate, vitamin $B_{12}$, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC, Institute of Medicine, National Academy Press, 2000.
(www.nap.edu/books/0309065542/html/index.html).
膳食参照摄入量:硫胺,核黄素,烟酸,维生素$B_6$,叶酸,维生素$B_{12}$,泛酸,生物素,胆碱等。

Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington, DC, Institute of Medicine, National Academy Press, 2000.
(www.nap.edu/books/0309069351/html/).
膳食参照摄入量:维生素C,维生素E,硒,类胡萝卜素等。

以上四书对各该营养素的生化、生理和营养作用,都有全面而权威的论述,并为新的膳食参照摄入量(DRI)和可耐受摄入上限(TUL)提供了循证依据。

(王贵才,郭聚甫 译;曾汉英,胡建楠,黄丽丽 校)

第 232 章

# 进食障碍

Delia Smith West

## 定义

进食障碍(eating disorders)是一组心理障碍,特征为进食情况乖常和对自身体重与体型的病态关注,特别是以体重作为自我价值评估的基础。最为人熟知和了解最多的是神经性厌食和神经性贪食症。前者的特征是在已经高度消瘦的情况下,仍在刻意追求苗条。神经性贪食症的界定特征是经过一段不适当的补偿行为防止体重增加(如自行导吐、滥用泻剂或利尿剂、禁食、过度运动)和对体重的过度关注后,继以一段周期性的贪婪暴食。

## 病因

### 神经性厌食症

神经性厌食(anorexia nervosa)虽发现已久,并有充分描述,但病因仍未充分明了。由于社会影响,崇尚不切实际的消瘦体型和相信幸福、成功与身材消瘦有关的人文环境,可能与神经性厌食症的发生有关。

但遗传脆弱性(genetic vulnerabilities)在神经性厌食的发生中,可能也有一定作用。同卵双生中此症的一致性(concordance)即高于异卵双生。不仅如此,患者一级血亲中神经性厌食流行率也和情感障碍一样,高于一般群体,从而提示遗传性集中(genetic aggregation)的存在。虽然遗传影响在神经性厌食的发生上已有充分证据,但遗传和环境影响在导致本病的作用上孰轻孰重,仍待阐明。

神经性厌食时的神经内分泌改变,已做过大量研究,但对观察到的下丘脑功能失常,哪些是原发的,哪些是饥饿状态引起的继发性改变,现仍未详。有些人体重减低前先有闭经,有些在体重恢复后神经内分泌功能仍然失常。

### 神经性贪食症

像神经性厌食症一样,社会文化强调追求不切实际的低体重和达不到的体型,也被认为是发生神经性贪食症(bulimia nervosa)的病原因素。过去几十年来,对体型的要求越来越瘦,对一般妇女来说也更难企及,这与神经性贪食症发病率的增加是平行的。膳食减肥在一些社会文化中几呈流行性,同辈群体中保持低体重的风尚,构成很大压力。膳食调整已证明能使少女发生神经性贪食症,而肥胖和体重明显波动一样,也已在患有此症的妇女中见到。但在一般妇女中,对体型和体重不满者也大有人在,而口腹之欲在美国社会也大为盛行。因此单由社会文化因素,是不能使特定个体发生神经性贪食症的。

神经性贪食症的家族性集中现象,提示遗传脆弱性的存在。双生研究证明:发生神经性贪食症的变异性,约 50% 可以归咎于遗传因素。抑郁、焦虑、药品滥用(特别是酒精中毒)等,在有神经性贪食症发现的家族中也比一般群体发生要多。因此发生一般性精神障碍和特定进食障碍的脆弱性,是可能遗传的。但环境和个人因素的影响仍待澄清。

## 流行病学

### 神经性厌食症

神经性厌食症相对罕见,妇女有生之年此症患病率约 0.5%,男子亦有少数案例。起病年龄为双峰

性,高峰在14和18岁左右。自然历程病死率似甚高,长期研究报道的死亡率为5% ~15%。此症在社会经济地位较高的妇女和白人中发生较多,特别是在一些强调低体重的行业中,如时装模特、芭蕾舞演员和体操运动员(gymnests)中发生尤多。

### 神经性贪食症

神经性贪食症比神经性厌食症常见,预后也较好。约1% ~2%妇女和0.1%男子生平有过一段时间,符合神经性贪食症的诊断。平均起病年龄为20岁左右。虽然来自社会经济地位较高层面的神经性贪食症患者,寻求医疗的人数比经济收入较低的患者多,但群体研究表明二者的发生率是相似的。此症虽以白人居多,但近年来其他种族患者人数也在增加。

## 临床表现

### 神经性厌食症

除高度消瘦和闭经外,神经性厌食症没有肯定的病理和生理特征。见到的内科并发症,大多也是饥饿状态造成的,适当恢复营养后一般即可消失。体检时的常见体征如低血压、皮肤干燥或披覆毳毛(lanugo)、心动过缓等。

#### 内分泌异常

患者都有内分泌紊乱(第235章,第237章,第250章),女子闭经,下丘脑－垂体轴功能减退(促黄体激素〈LH〉和促卵泡激素〈FSH〉分泌减少)。继发性闭经最常见,但原发性闭经也能见到。有些病人闭经可先于体重减轻出现,体重恢复后还可持续存在。雌激素代谢亦可紊乱(血浆和尿中雌激素水平低下,体重增加时反弹),并可伴有不可逆性骨质稀少(osteopenia)和病理性骨折。男子睾酮水平减低,性欲丧失,可致不育。青春期前发病,可使性发育停顿,全身增长减低。甲状腺功能试验常有改变。三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine)水平皆减低,甲状腺素水平则仍正常或亦减低,可能为对饥饿的调适现象(adaptations)。甲状腺异常一般可随体重的恢复而恢复,故无需另予外源性甲状腺补偿疗法。

#### 心血管异常

心血管功能常有改变,亦为对饥饿状态的调适。直位低血压(orthostatic hypotension)即甚常见。心电图常有心动过缓、ST段压低及T波形态改变出现。还可能发生心律失常,包括心动过速、窦性停搏及房性异位心律、结性逸搏、交界性心律等,甚至在无电解质紊乱时亦可见到。应用催吐剂如吐根糖浆(syrup of ipecac)可致肌病(包括心肌病)。心衰所致猝死的风险也有,幸甚罕见。

#### 液体和电解质紊乱、肾并发症

脱水是常见并发症,特别是顽固性"峻下"者(自行导吐、下泻及滥用利尿剂等)。低钾、低氯血症性碱中毒是最常见的电解质紊乱。尿素氮常增高,但血清肌酐仍正常。慢性低钾血症可致蛋白尿和肾损害,因此一切高度消瘦者皆须检查肾功能。

#### 心理特征

除了对进食和体重的病态关注为本病特征外,神经性厌食病人还有由严重营养不良引起的继发性精神症候,如激惹不安、情感脆弱、回避社交、焦虑不安、神情抑郁、注意力不集中、食物偏见和有关食物方面的强迫症状或怪异的食物选择等。这些症候在营养恢复后一般都能减轻。但也有少数病人是同时伴有精神障碍特别是重度抑郁(major depression)(少数为强迫症〈obsessive-compulsive disorders〉),并非饥饿引起的,应予特别关注和治疗。

#### 胃肠并发症

患者可有胃肠动力性问题。腹痛、腹胀和饭后不适皆极常见,便秘亦然。这些症状对拟加餐增重的病人,更为痛苦。恢复进食操之过急和参加大型餐饮活动,可能发生急性胃扩张和破裂。

### 神经性贪食症

神经性贪食症的内科并发症,大多与暴食和"峻下"措施(自行导吐、导泻、滥用利尿剂等)有关。神

经性贪食症本身并无特异症状与体征。患者常诉便秘、腹胀、腹痛、嗜睡和注意力不集中。月经不调亦常见。还可出现脱水,特别是"峻下"过激或限制液体摄入时。有时出现牙釉质侵蚀或广泛龋变。体检很难发现问题实质,因此综合病史包括精神和行为障碍方面的检查,皆极重要。

内科严重并发症可能与长期呕吐、下泻或利尿剂滥用等有关。电解质紊乱(代谢性碱中毒、低氯和低钾血症)、血清淀粉酶增高、胃和食管激惹以及滥用泻剂所致大肠病变等,都是比较常见的躯体并发症。

## 诊断

### 神经性厌食症

主要特征是:尽管体重已明显减轻,而对体重增加和发胖仍持强烈恐惧感(表 232-1)。神经性厌食症可分为两型:限食型和暴食峻下型,前者主要是通过饮食调整、禁食或过度运动而使体重减轻的,后者则是暴食与峻下兼施。约半数神经性厌食病人是限制型,有些则以限制和暴食峻下交替出现。诊断神经性厌食,困难在于与其他病因性营养不良和饥饿状态的鉴别。因此神经性厌食者的观念和行为,在鉴别诊断中至关重要。对发胖的恐惧和体重已显著不足而仍刻意追求"苗条",即有重要意义,但要对此作出准确评估也非易事,因为病人常否认问题涉及的程度。因此除须关注低体重相关的内科并发症外,还须深入了解病人对体重的先入之见,体重增加时可能发生的反应及其对自我评估的影响。

**表 232-1**

**神经性厌食症的诊断标准(DSM-Ⅳ)***

A. 拒绝把体重保持在符合年龄和身高的正常或略高于正常的水平(如把体重减至应有体重的 85% 以下,或在增长期间不愿使体重正常增加,致使体重只能达到应有体重的 85% 以下)
B. 虽然体重不足,仍对体重增加或发胖有强烈恐惧感
C. 对体重或体型的病态感受,体重或体型对自我评估的过分影响,或不承认现有体重过低的严重性
D. 月经初潮后的妇女出现闭经,即连续月经周期缺失至少 3 次以上。(只有应用激素〈如雌激素〉后才来月经的妇女,应认为闭经)

分型

**限制型**:在神经性厌食发作期间,患者不是规律性从事暴食或峻下行为(即自行导吐或滥用泻剂、利尿剂、灌肠)

**暴食、峻下型**:在神经性厌食发作期间,规律性从事暴食和峻下活动(即自行导吐或滥用泻剂、利尿剂、灌肠)

* 由美国精神病学会《精神障碍诊断手册》第 4 版(DSM-Ⅳ),获准引用。原文见 American Psychiatric Association Diagnostic Manual of Mental Disorders (DSM-Ⅳ), Fourth Edition, Copyright 1994 American Psychiatric Association.

**表 232-2**

**神经性贪食症的诊断标准(DSM-Ⅳ)***

A. 复发性暴食,发作时有以下两项特征:
  1. 分期进食(如在任何 2 小时的时段内),吃进的食物比大多数人在同样时段内、同样情况下的食量明显为多
  2. 发作时自觉对进食已失去控制(如自觉已不能停止进食,或控制吃什么、吃多少)
B. 反复出现不适当的补偿行为,防止体重增加,如自行导吐,滥用泻剂、利尿剂、灌肠或其他药物;禁食;大量运动等
C. 暴食和不适当补偿行为兼备,平均每周至少 2 次,历时 3 月
D. 体型和体重对自我评估的过度影响
E. 病情并不只限于神经性厌食期间发生

分型

**峻下型**:在神经性贪食发作期间,患者规律性从事自行导吐或滥用泻剂、利尿剂、灌肠等手法

**非峻下型**:在神经性贪食发作期间,患者利用其他不适当补偿方法如禁食、大量运动,而不是规律性自行导吐或滥用泻剂、利尿剂、灌肠等手法

* 由美国精神病学会《精神障碍诊断手册》第四版(DSM-Ⅳ),获准引用。原文见 American Psychiatric Association Diagnostic Manual of Mental Disorders (DSM-Ⅳ), Fourth Edition. Copyright 1994 American Psychiatric Association.

### 神经性贪食症

界定神经性贪食症的特征是反复发生的暴食和为防止体重增加而采取的不适当代偿行为(表 232-2)。对体重的过于关注和以体重为基准的自我评估,在此病患者中,表现也很典型。神经性贪食症也已发现二型,是根据暴食期间处置热量摄入过多的方法区分的。"峻下"型是自行导吐或滥用泻剂、利尿剂;非峻下型则是利用其他方法(如严厉限制热量,大量运动等)。峻下型较为常见,而最常见的手法就是自行导吐。

暴食期间大量进食,一般是隐秘进行的。此期的界定性特征是对进食失去控制(即一旦开始进食,即难以制止)。这种失控可以是对现有食品近乎疯狂的迅速进食,也可以是一种计划行为,即事先备好食品,以便可以秘密进食时享用。有些病人反映在暴食期间有

一种身心分离的感觉,不知道吃了什么和吃了多少。

神经性贪食症病人体重一般仍为平均水平,但体重过重和过轻的神经性贪食症患者也有。常伴有抑郁症状,并常符合重度抑郁症的诊断标准。但在神经性贪食获得有效治疗后,抑郁症状一般亦可解除,因此可以看做是此症的继发现象。但也有少数病例发生神经性贪食前即有情感障碍,或经充分治疗后仍无改善,应予特别关注。同时伴有的药物滥用,应在着手处理神经性贪食前,先予检查和治疗。

## 治疗

两种病变的长期治疗目标,都是解除引起和保持异常进食习惯与观念的精神与行为障碍;另一目标是注意与这些行为和精神障碍伴随的内科并发症,特别是神经性厌食症时,恢复合物重应成为初期治疗的首要任务。

### 神经性厌食症

神经性厌食症需要多学科综合治疗,包括内科治疗、个人心理治疗和家庭治疗。现已发现,对青春期发生的神经性厌食症,以恢复合物重并配合家庭治疗收效最佳;18岁以后发病的患者,则须因人制宜进行治疗。一般皆须住院治疗。

#### 营养恢复

严重营养不足者,恢复合物重是治疗初期的首要任务。最有效的方法是把增加体重与行为调整结合起来。要制定出明确的目标(如每日摄入热量、每周增重要求、戒断峻下劣习等),达到目标时,应对病人给予表扬和奖励(如允许离床、离开病室活动,允许探视,允许适量运动等)。体重增加幅度,一般以每周1~2 kg为度,最终体重目标应因人制宜,各人都有适合自己的健康体重,即可使生育功能恢复正常、骨矿质脱失停止的体重水平。出院时体重与目标体重的关系,也须因人制宜地制定,决定于保持体重恢复性增加的可能性。

恢复合物重可由超营养法(nutritional hyperalimentation)达成,每日热量摄入视病人体重不足程度而定,复食方法则视病人情况和意愿而定。中度营养不良病人,经口增补有益。鼻胃插管灌食,不应常规采用。但对严重营养不良者,此法饲食可能较为合适。不能耐受插管灌注的,可能须由静脉输注营养。但是这种补充方式只能用于危及生命的紧急情况,还须注意该疗法对这类病人可能发生的明显危险(如严重水肿和可能发生心衰)。一般主张强迫性静脉超营养或增补疗法要持续到病人已脱离内科危险境地,此时即使尚未达到健康体重水平,也应恢复由食物摄入总热量,以利于正常进食方法的重建,并使饥饿和饱食感恢复正常,二者都是重要的治疗目的。

#### 心理治疗

心理治疗的第一步是让病人作为有明确目的和意愿的伙伴,投入治疗活动,建立互信的医疗关系。长期目标则应关注对发胖的恐惧(这是构成本病的核心),解决自我观念上的缺陷和至善主义(要求完美无缺)倾向(perfectionistic tendency)。社会关系失调和与世隔离、孤芳自赏的倾向也应重视。家庭治疗对年轻病人特别有效,而个别心理治疗则似最利于年龄较大的病人。认知行为治疗(cognitive behavioral treatment)也被看好。

#### 药物治疗

虽然已有很多药物对神经性厌食症作过试验,但还没有一种药物是证明有效的。持续性抑郁的病人,可能须作抗抑郁治疗。但要十分小心,因为神经性厌食者的营养不良,可能很易发生副作用,特别是低血压和心律失常。

### 神经性贪食症

一般认为认知行为疗法是神经性贪食症者的首选疗法,因为发生和保持此症的主要原因是患者在体重和体型的重要性上存在的错误观念。因此治疗时应侧重在对这些认知的调整上。为了切断进食-暴食-峻下循环,应逐渐恢复正常进食习惯,同时扩大不致丧失控制的可用食品范围。通过自我监测,帮助病人鉴定激起暴食和峻下的前兆。认知策略是确定和批判错误观念,就是要针对有关进食的僵硬和至善主

义态度以及自我教育。还要提供针对性解决问题的方法和防止复发的技术。认知行为疗法一般都在门诊进行,约需 16 ~20 节课。住院病人只在病人健康和安全须加关注(如自杀或服药风险)时,才须给予这样的课程。有并发症的病人(如同时伴有人格障碍),需要的疗程更长。经过认知行为治疗,多数病人都能得到改善,暴食和峻下发作次数减少约 80%。半数以上病例治疗后摆脱暴食 - 峻下怪圈,持续约 1 年。初步研究表明:人际关系心理治疗(interpersonal psychotherapy)对神经性贪食症也能收效。

### 药物治疗

抗抑郁剂对神经性贪食症一般都有作用。如果没有经验丰富的认知 - 行为治疗师,5 - 羟色胺复摄抑制剂(serotonin reuptake inhibitor)、三环及单胺氧化酶抑制剂等抗抑郁剂治疗亦可收效,可使暴食-峻下发作减少。甚至没有重大抑郁症的病人,抗抑郁剂亦有功效,剂量与治疗情感障碍时的推荐剂量相似。但停药后可能复发。

## 推荐阅读

American Psychiatric Association:Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Eating Disorders, 2rd ed. Washington DC, American Psychiatric Association, 2000.

美国精神病学会主编的《进食障碍病人实用治疗指南》第 2 版,本书对进食障碍的循证治疗论述甚详。

Fairburn CG, Brownell KD (eds): Eating Disorders and Obesity: A Comprehensive Handbook, 2nd ed. New York, Guilford Press, 2001.

《进食障碍及肥胖》综合手册,第 2 版。有关病因、诊断、生理表现和结果以及治疗等篇章,都是本领域主要专家执笔的。

Fairburn CG, Harrison PJ: Eating disorders. Lancet 2003;361:407 - 416.

本文重点评述进食障碍类疾病的预后,强调目前在病因和治疗方面,所知仍极有限。

Keel PK, Dorer DJ, Eddy KT, et al: Predictors of mortality in eating disorders. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:179 - 183.

饮酒和曾因情感障碍住院,对进食障碍病人死亡率有预测作用。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,陆珉,黄丽丽 校)

# 第233章

# 肥胖

Michael D. Jensen

肥胖(obesity)是美国最常见的营养障碍,用于肥胖的保健消费,每年支出达1000亿美元以上。虽然医生接触的病人半数以上都存在超重(overweight)和肥胖问题,但多数医生都未在肥胖的检查和处理上,接受过专门培训。在肥胖的病理生理和治疗的认识上虽已取得进展,但仍然是一个治疗难题。最安全有效的治疗方法是调整生活方式与行为,但却不是医生们经常采用的。

## 定义

美国卫生研究院(NIH)/美国心肺血液研究所(NHLBI)的《*临床超重和肥胖的鉴定、评估及治疗指南*》报告中,对超重和肥胖已作了清晰而科学的界定。现在推荐以体重指数(body mass index)来为成人的体重与身高关系进行分类。体重指数即以体重(kg)除以身高平方($m^2$)。以磅和英寸计算BMI时,则为体重(磅)/身高(英寸)$^2$ ×703。按BMI的体重分类,见表233-1。超重的人(BMI 25.0~29.9)不一定就是脂肪过多。有些男子可能是由于肌肉质量增加而致超重,而肌肉质量如何,临床是一目了然的。虽然BMI>25时,可能发生的与体重有关的健康问题也会随之增多,但《*指南*》指出超重者如果情况完全健康或并无脂肪过多之嫌,就未必需要同他讨论体重问题,或就此进行处置。另一方面,有些人BMI在27~29范围,减轻体重估计是能使肥胖的严重代谢性并发症获得改善的。因此他们是进行更严格治疗的适选对象,包括必要时药物治疗。

一旦BMI达到30以上,即可诊断肥胖,发生复合病变(comorbidities)的风险大为增高。肥胖分为3类,也是依据BMI作出的。超重的治疗,与各类肥胖的治疗可能不同。如美国食品药品管理局(FDA)的现行指南指出:任何类别的肥胖,都可辅以药物治疗,即使尚无内科并发症发生。虽然有人认为无内科并发症的肥胖病人的治疗,应放在有内科并发症者较低的地位,但熟悉这些指南是很重要的,因为收容和第三方付费部门是利用这些规章来确定能由治疗收益的人。极度肥胖(BMI>40)就是关键性特征之一,如内科治疗失败,就应立即考虑减肥手术(bariatric surgery)。2类肥胖病人如内科治疗失败,而已有危及生命的严重并发症发生,亦可考虑减肥手术。

以BMI来界定超重和肥胖,是对过去所用标准体重表(ideal weight tables)的改进,后者是根据保险业所用个人身高/体重百分位数制定的。除BMI外,NHLBI指南还主张以腰围(waist circumferences)为另一正式测评工具,协助作出治疗决定。腰围大(男子>102 cm或40英寸,女子>88 cm或35英寸),被认为是超重和肥胖的另一危险因素。但它主要是与超重和1类肥胖者的发病风险有关。超重者腰围大,相对风险由“增加”(相对于BMI正常者而言)变为“高”风险。1类肥胖者腰围大,也使发病风险由“高”变为“极高”。但腰围大不影响2类和3类肥胖病人的发病风险。

**表233-1**

**超重和肥胖按体重指数(BMI)的分类**

| | 肥胖分类 | BMI(kg/m²) |
|---|---|---|
| 体重不足 | | <1.85 |
| 正常 | | 1.85~24.9 |
| 超重 | | 25.0~29.9 |
| 肥胖 | Ⅰ | 30.0~34.9 |
| | Ⅱ | 35.0~39.9 |
| 极度肥胖 | Ⅲ | >40 |

## 患病率

近20年来,美国超重和肥胖人数剧增。估计美国成人中,约60%都是超重或肥胖的。美国约60%男子和51%女子超重或肥胖。需要指出的是:女子的肥胖百分数大于男子,而男子超重的百分数大于女子。肥胖流行情况,随年龄、种族和社会经济地位而有明显不同。肥胖发生率,在20~60岁间是持续增长的,60岁以后不再增长,实际上是开始减低的。美国60~69岁男子中,BMI>25的几达75%。但是BMI均数随年龄增长对群体健康状况的威胁,并不像当初估计的那样大。虽然BMI在正常范围下限的青年人,死亡率最低,是不争的事实,但随着年龄的增长,情况就在发生改变。对六旬、七旬老人来说,死亡率最低的BMI是25或略高于25 $kg/m^2$。虽然,对任何个人来说,体重多少为好,应由是否对健康构成不利影响来决定。

美国黑人、美国墨西哥人和欧裔美国人中,超重与肥胖差异也很明显。美国黑人妇女和美籍墨西哥人(不分男女)超重及肥胖发生率最高。分析这些资料时,有一点很重要,即社会经济地位与肥胖是反相关的,这在女性中表现尤为突出。社会经济地位低的妇女,比社会经济地位高的妇女容易发胖得多。这种相关性虽使肥胖流行率的种族差异减低了,但还不能使种族差异完全消除。现在还不清楚,剩下的种族差异是否由于遗传、体质或社会因素,而与经济收入无关。

## 病因

人们可能以为,肥胖病因可以简单表述为能量摄入超出能量消耗,如去脂体重(lean body mass)保持稳定,就必然是脂肪的增加。遗憾的是,肥胖问题比这要复杂得多。肥胖的遗传/体质易感性很明显,而环境因素对此又有重要影响。家族研究和双生研究都强烈提示:在同一环境内,体重改变很大一部分就是遗传造成的。但是过去几十年来美国肥胖急剧增多,很难以人类DNA的质的改变来解释。

### 遗传方面

体重调节受遗传影响,已有充分证据。单个基因缺陷所致肥胖,包括很多经典性遗传综合征,如Prader-Willi和Laurence-Moon-Biedl综合征等。有关这些病变的条目及情况,请参考遗传学教科书。近来报道的一种人类极其罕见的单基因性肥胖病,是消脂素(leptin)基因和消脂素受体基因突变引起的。由此引起的消脂素实际或功能性缺乏,很像*ob/ob*及*db/db*小鼠,即导致消脂素发现的动物模型。还有调节食欲的神经肽合成基因突变所致人类遗传型肥胖的报道。与单个基因突变有关的人类肥胖,肯定还会陆续报道,但人类的绝大多数肥胖都是多基因易感性状与环境因素共同引起的。

### 体质影响

很多环境因素对体重调节和肥胖相关健康问题的易感性,产生长期基因样影响。宫内环境和围生期(perinatal period)对以后体重和健康的影响,已作过充分研究。如妊娠末3月和出生后早期营养不足,以后成年期发生肥胖的风险减低。遗憾的是,同样与妊娠末期营养不良相关的出生体重低,还可使成年期发生高血压、糖耐量失常及心血管病的风险增加。但妊娠早、中期营养不足可使成年期发胖概率增加。其他早期"环境"影响是:糖尿病妇女所生子女常比非糖尿病妇女所生子女胖;糖尿病妇女无论自己胖瘦如何,所生子女5~19岁期间发胖的较多。此外,宫内接触到糖尿病性环境,可使后代发生糖尿病和肥胖的风险增加。因此就肥胖和肥胖的代谢并发症而言,究竟是基因还是环境影响问题,还不是很清楚的。这些代谢影响最突出也是最令人不安的问题之一就是:这些性状不但对个人的体重调节和健康有长期影响,而且有可能传及后代。

### 环境影响

没有人会对过去50年来环境的剧烈改变提出质疑。正是这些改变,使得美国人的体力活动量减少。而食品供应方面的改变,使得能量摄入增多,或未作相应削减,以适应能耗减低的需要。

### 食物

有些环境因素影响食品摄入(表233-2)。选择能量密集的食品,能量摄入随之增多,因为很多成人是对进食的数量而非食物中所含能量作出反应。高脂膳食与体重增加的关系,可能缘于此,因为很多高脂食品也就是能量密集的食品。如果是吃高脂而能量密度低的食品,能量摄入就不像由食品能量密度预计的那样高。食品可食部分体积大,也能使食品摄入增加,而美国人的食品和饮料量常较大,因此也与肥胖有关。食物品种也会影响能量摄入。增加膳食中的各种小菜①、甜点、小吃和碳水化合物,可使食物摄入增多,也使体内脂肪增加。但如增加各种蔬菜,不会使食物摄入增多,也不致增加体内脂肪。对美国公众可能具有广泛影响的其他发胖因素还有食品价位减低,易于取得,食物可口等。

有些个人因素影响食品性质的选择,从而影响能量摄入。各人的饮食限制(即有意识限制食物摄入以控制体重)情况不同,饥饿感和解除限制(即有时尽情大吃)的情况也不尽同。有人认为,在这些因素上的个体差异,可能影响到食物品种和可食部分多少等情况。除以上环境因素外,社会饮食文化和个人情感状态等也能影响进食,但尚未作过充分定量研究。

### 体力活动

体力活动可以大致分为运动(保健和运动性项目)及非运动性两类,后者包括工作有关的活动和日常生活活动。根据个人体重和从事的运动类型与时间计算的能量消耗,可由表中查得。遗憾的是,按照要求的频度、强度和时间从事运动,从而对肥胖及其他健康问题收到保护性效应的美国人,只是一部分。

**表 233-2**

**促使发胖的环境因素**

| 膳食 | 活动 |
|---|---|
| 食品能量密度↑ | 静止少动↑ |
| 可食部分↑ | 每日活动量↓ |
| 品种增多* | 从事体力活动↓ |
| 可口性↑ | |
| 可获性↑ | |
| 费用↓ | |

* 多种甜食、小吃和主菜

从事规律性运动的美国人比例似乎不会发生改变,因此过去几十年中肥胖的增多,不会是由于运动习惯的改变。体力活动减低已达到促使肥胖流行的程度,而发生改变的可能只是非运动部分的活动。

非运动性活动的能量消耗很难测定。虽然由于工作场地自动化程度的提高,职业性体力活动似已明显减少,令人惊异的是,有关这方面的资料却很少见到。有人认为,1982~1992年间,工作时的能量消耗约已减少50 kcal/d。在这段时间里,工作场地的其他变化可能也会使职业性体力活动进一步减少。

另一方面的非运动性体力活动:日常生活中的活动,同样是很难测定的。现代社会已有很多节约劳力的设施,如开车购物和办理银行业务,乘坐电梯,遥控装置,电子邮件,网上购物等。这些都使人们日常生活中必须消耗的能量进一步减低。但是虽然每天步行量已在减少,而乘车出行的旅程则在增加,但究竟发生了多大改变,也很少见到翔实资料。

也许是由于测定较易,静坐活动(看电视,看录像,使用电脑)与肥胖关系的资料更易得到。现有充分证据说明:静坐少动的职业生活,与发生超重和肥胖的风险增高有关。这些研究的一项重要发现是:静坐活动的不利影响不会因为参加传统体育活动而有所改变。

了解与工作有关的体力活动的减少、日常生活中活动的减少以及静坐少动生活的增加对体重的作用,有助于医生发现可能与病人体重增加有关的生活方式。

总之,西方生活发生的剧烈改变,使得具有体质或遗传易感性的人很易发生肥胖。医生注意到这些环境因素,就能更好地帮助病人分析发胖的原因,制定适当治疗方案。

## 体重和能量平衡的调节

所有调节成人体重的因素,并非都已完全了解,但它肯定是一个高度平衡的过程。如典型美国成人每天摄入和消耗的能量大约是2000~3000 kcal,这里哪怕只是发生1%的误差,进食多出1%,而能量消耗并无改变,10年就会增加脂肪25~30磅。显然,大多数成人都能调节平均能量平衡,调节的精密度远

①entrees,美国通指主菜(正菜),英国指主菜(如鱼和肉)间的小菜,此处似指小菜。

——译者

在1%以上。看来是通过有意识和无意识过程,对能量摄入和消耗进行调节的。

成人吃进的多余能量,一般是以甘油三酯(triglyceride)储存在脂肪细胞(adipocytes)。脂肪组织质量扩增,主要是以增加每个细胞中脂肪储量的方式达成的(脂肪细胞肥大性改变)。但是这种方式储存的脂肪量毕竟有限,因为脂肪细胞的大小有一上限。沉积到足够数量的脂肪后,就有新的脂肪细胞从脂肪组织的基质血管成分中前脂细胞(preadipocytes)动员出来。有些人动员新脂肪细胞比另一些人更为快捷,因此由脂肪细胞增生而增加的体重比肥大要多。有证据表明:脂肪组织不是静止的,而是在缓渐而持续不断的更新中。现知脂肪细胞参与的非燃烧性活动种类很多,认识到这点可能令人非常吃惊,但也强调说明我们过去对脂肪组织的了解很多可能是错误的。

消脂素(leptin)是脂肪组织分泌的蛋白,它对进食中枢神经系统的强烈影响和各种外周生理作用,使人对最终解决体重调节问题抱有希望。缺乏消脂素的小鼠模型(*ob/ob* 小鼠)高度肥胖,进食多而代谢低,性发育幼稚,自主活动少。应用消脂素可使这种动物的上述所有缺陷得到矫治。

消脂素在人类肥胖中起什么作用呢?研究报告指出:体内脂肪增多的人,血浆消脂素水平几乎都是增高的。因此消脂素缺乏不是人类肥胖的常见原因。自消脂素发现以来,还只发现2例先天性消脂素缺乏儿童,父母是近亲婚配,二例都有饮食过多和高度肥胖。人类真正消脂素缺乏的情况肯定是极为罕见的。有些遗传性肥胖的动物模型(*db/db* 小鼠和 *fa/fa* 大鼠)缺乏消脂素受体,因此消脂素对之无效。这使人想到人类肥胖也许不是消脂素缺乏,而是消脂素抵抗(leptin resistance)状态。消脂素受体基因缺陷的胖人虽已有报道,但是由于消脂素受体缺陷(即信号传导后遗传异常)所致消脂素抵抗可能是极端罕见的。

有关人类消脂素的生理情况已有很多了解。消脂素分泌有昼夜规律,胰岛素和葡萄糖对脂肪细胞的作用似对其分泌有调节作用。短暂进食过度,可使消脂素分泌增加30% ~40%(出现在体内组成改变前),而经过一段并未使体内组成发生改变的进食不足期后,即可减低50%。正常体内脂肪百分数与血清消脂素水平高度相关性的变异,很大程度上可能就是消脂素分泌的这种迅速而明显偏移造成的。在精心调控下收集血样,发现血浆消脂素浓度与体内脂肪百分数关系极为密切(图233-1)。而且消脂素与人体脂肪百分数关系,是没有男女差别的。因此认为女子和肥胖者有消脂素抵抗存在的说法是站不住脚的,如果对人体脂肪增多的正常生物反应就是更多分泌消脂素,则高消脂素血症(hyperleptinemia)也只是对脂肪或肥胖的另一定义。只有在消脂素缺乏的情况下,才与肥胖的发生有关。

消脂素减低或缺失,可致极度饥饿。以生理剂量重组消脂素治疗先天性消脂素缺乏病人,可使过度饥饿和脂肪明显丧失大为减轻。但以重组消脂素治疗超重病人,虽使血清消脂素高峰浓度达到基础水平30倍以上,并未使体重减轻。在动物中,消脂素在下丘脑-垂体对营养不足的反应中起重要调节作用,具有保护功能。人类是否也是如此,尚需实验研究。有过1例人类消脂素缺乏病人,以消脂素治疗,并未发现像 *ob/ob* 小鼠在外源性消脂素治疗时见到的几种效应。总之,消脂素的发现虽是肥胖生物学认识上的重要发展,但消脂素分泌缺陷即遗传性缺陷似非人类肥胖的病因,哪怕很小一部分肥胖者的病因都不是。

## 能量摄入

有关进食生物调节的知识,大多是从动物模型的研究中得到的。在动物进食期间的某一时点,有一系列外周性"饱食"信号,对继续进食起抑制作用。这

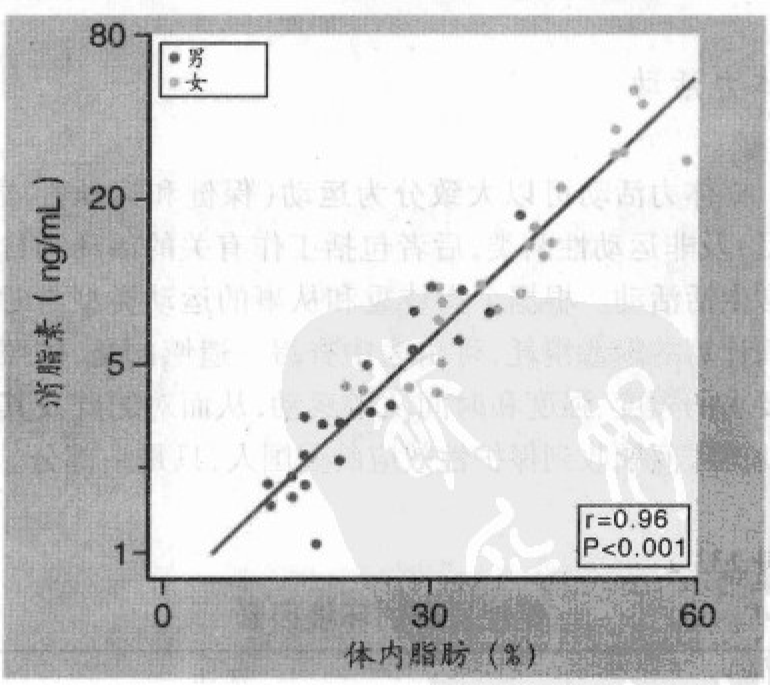



**图233-1** 43名体胖和体瘦的男子与妇女,血清消脂素浓度(对数值)与体内脂肪百分数的关系。(由 Jensen MD, Hensrud D, O'Brien PC, et al. Collection and interpretation of plasma leptin concentration data in humans. Obes Res,1999,7:241-245. 1999年版权专属 North American Association for the Study of Obesity.)

些信号有些经迷走神经到达脑,有些是由体循环入脑的。被认为是调节食欲的体液因素归纳如表233-3,很多是肠或胰产生的,如胆囊收缩素(cholecystokinin),升血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1),胰岛素,可能还有其他升血糖素相关肽,以及肠肽类(gut peptides)等。估计机械刺激(如胃饱满)和空肠、回肠中有营养素存在,都能激发信号。还有人认为是夜间消脂素浓度减低,造成次晨的饥饿感。

中枢神经系统对进食的调节,也已有了更多了解。现已发现一系列神经肽(neuropeptides)和单胺类(monoamines),具有同化(进食增加,有时伴有能耗的减少)或分解(进食减少,有时伴有能耗的增加)作用。表233-4中列举了一些这类化合物。了解食欲调节机制,就有可能发现治疗药物,选择性抑制或刺激中枢神经系统促同化或促分解通路。

## 能量消耗

成人日常能量消耗相差很大,从不到1400 kcal/d到5000 kcal/d以上,体力活动大的人,能量需要最高。日常能量消耗一般分为静息性即基础代谢率、食物热效应和体力活动能耗三方面。

### 基础代谢率

基础代谢率(basal metabolic rate;BMR)是静卧、清醒和彻夜吸收后状态下的能量消耗。真正BMR是在早晨睡醒后起床前测定的。静息代谢率(RMR)的定义相似,但不一定要在起床前测定。对大多数美国成人来说,RMR就代表白天能量消耗的主要部分,从不到1200到3000 kcal/d以上。BMR大多(约80%)是与去脂组织(lean tissue)量相关的。

**表233-3**

**已提出的进食生物调节物**

| 外周信号 | 对进食的可能作用 |
|---|---|
| 迷走神经性 | (-) |
| 胆囊收缩素 | (-) |
| 载脂蛋白A-IV | (-) |
| 胰岛素 | (-) |
| 升血糖素样肽1 | (-) |
| 其他升血糖素相关肽 | (-) |
| 消脂素 | (+)消脂素↓↓时 |
| 葛瑞林 | (+) |
| 肿瘤坏死因子-α | (-) |
| PYY | (-) |

(-)=抑制进食。
(+)=刺激进食。

**表233-4**

**能量平衡的中枢神经系统调节物**

| 中枢性促同化(进食↑) | 中枢性促分解(进食↓) |
|---|---|
| 神经肽Y | α-黑色素细胞刺激素 |
| 刺鼠相关蛋白 | 促皮质素释放激素 |
| 黑色素集中激素 | 促甲状腺素释放激素 |
| 下丘泌素/食欲素 | 可卡因和安非他明调节性转录物(CART) |
| 甘丙肽 | 白介素-1β |
| 去甲肾上腺素 | 尿皮质素 |
| | 催产素 |
| | 神经降压肽 |
| | 5-羟色胺 |

不是所有去脂组织成分的相对氧耗量都是相同的。脏器组织即内脏床的RMR约25%,而所占体重比例则要小得多。脑在体重中所占比例虽很小,但其RMR几达15%。同样,心脏和肾所占体重也很有限,而所需能量则较大,分别为7%和5%~10%。与此相反,静息中肌肉虽占去脂体重的40%~50%,RMR则只约25%。但运动时情况迥异,剧烈运动时,肌肉能耗可占到80%~90%。脂肪组织在日常能量消耗中只占很小部分(约3 kcal/d)。

虽然RMR绝大部分是由去脂组织决定的,但还有些因素也能对RMR施加比较隐匿的影响:年龄,性别(即使以去脂体重校正,女子的BMR也稍低于男子),脂肪重量等,都能影响RMR。月经周期中,代谢率或BMR也有轻度改变(黄体期比卵泡期高)。还有证据显示遗传或家族因素也能影响BMR,由此所致个体差异可达10%。

RMR有专性也有兼性成分。限制膳食中能量,可使BMR明显减低(相对于去脂体重),估计是由甲状腺素产生的三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine)减少造成的。同样,短暂进食过多期间,RMR增高也超过由现有去脂组织量的预计度。

有人认为BMR低于预期数的人,今后发胖的风险增加。但从已发表的文献看来,这种相对风险是很小的,因此无需致力于这类个体的鉴定。测定BMR,有时有助于对这样一些病人的评估:他们坚持认为,虽把膳食热量压缩到每日1000 kcal以下,也不能使体重减轻。但是测定的BMR则几无例外地都明显高于他们自称的进食水平。这也说明多数成人对自己

进食情况的估计都不足信。

### 食物热效应

食物所含能量,约10%用于营养素的消化、吸收和代谢。但在这方面个体差异也很明显,低的只约5%,高的约15%进餐所获热量消耗在饭后阶段。食物的热效应(thermic effect)与食物中碳水化合物和蛋白含量有关(脂肪的激发作用很小)。现已查明食物的热效应有专性和兼性之分。专性部分无疑是反映营养素消化、吸收和储存所需消耗的能量。进食热效应中,约60%~70%是专性的,其余30%~40%是兼性生热作用。后者估计与两种因素有关,即饭后胰岛素释出和对交感神经系统的激活。胰岛素抵抗/肥胖者食物热效应较低,但饭后生热作用减低与今后发胖尚未发现有何联系。

### 体力活动的能量消耗

体力活动的能量消耗是作功量与个人工作效率的乘积。由于工作效率(work efficiency)的个体差异很大,因此文献报道的能耗数字很不准确。通常以代谢当量Met表示作功单位,即静息代谢率的倍数。如果一个人的RMR是1 kcal/min,则5Met的作功负荷(workload)应为5 kcal/min。受过高强度培训的运动员,可以在极高Met(>16)的情况下,工作很长时间,而大多数静坐生涯的人,只能在低得多的作功负荷下,工作有限时间。高峰功量(peak work capacity)是指最大热量或可能消耗的最大氧量($\dot{V}O_{2max}$)。高峰功量差异极大,主要与体力活动的强度和类型有关,但也不是完全决定于此。

在认识体力活动量(从而开出运动处方)上,还有一个重要概念,即乳酸阈(lactate threshold)。它可以看做是运动到开始感觉不适,因而不能继续维持很长时间的运动水平。在生化定义上,它与血中乳酸浓度进行性增高有关。乳酸阈相当于作功峰量的50%~90%。培训能把乳酸阈提升到接近最大作功负荷,从而使人能在更高效率下,工作更长时间。静息生活的肥胖者,乳酸阈一般都极低(有时是4~5 Met),2型糖尿病的肥胖者乳酸阈更低。

运动(健身和体育运动)通常被认为是体力活动产热的主要因素。虽然健康者可以在较短时间内消耗大量能量,但多数成人的运动量都不大,或运动时间不够长,不能消耗大量能量。因此在体力活动消耗能量上,不要只是关注运动,还要考虑非运动项目消耗的能量。

非运动产热(NEAT)是指从事运动以外所有活动消耗的热量。在受控(代谢室)情况下观察到的NEAT从不到100到约800 kcal/d。自由活动的个体,变动范围可能还要大得多。但在日常能耗中,NEAT不是固定不变的。现已证明:NEAT可以不被觉察的方式,使食物摄入量增加。实际上,尽管食物摄入量不同,但NEAT在保持体重稳定上可以起到明显作用。在某些群体中,已有NEAT低与以后发胖有关的报告。但在NEAT的刺激和抑制调节系统上,有关资料还很缺乏。

## 继发性肥胖病因

### 药物

可使部分或大部分用药者体重增加的药物不断增多。注意药物可能发生的这种作用,对某些病人的减肥治疗是很有利的。表233-5是一些与体重增加有关的药物,以及可能采取的变通疗法。

### 疾病

由于内在疾病引起的肥胖,在肥胖病人中不到1%。内分泌病是最常见的继发性肥胖病因,包括Cushing综合征,下丘脑损害所致进食过多(最常见于垂体手术后),胰岛素瘤(insulinoma),甲状腺功能减退等。Cushing综合征样脂肪分布常见,因此最能提示此征的还是病人其他方面的表现。如典型紫纹,皮肤变薄,易致青紫,近端肌肉软弱等。Cushing综合征获得矫治后,体内积存的过多脂肪也会明显消失。胰岛素瘤是罕见肿瘤,只有少数胰岛素瘤病人是以肥胖就诊的,但能有意识地注意防止进食频繁而致发胖的病人,也为数不多。甲状腺功能减退病人的体重增加,几乎都是液体潴留所致,甲状腺激素补充疗法后,症状消失。遗憾的是下丘脑损害所致进食过多(hyperphagia),尚无有效疗法。个别生长激素缺乏的成人(最常见于垂体切除术后),补充疗法后过度增加的体重亦可消除。

**表 233-5**

**药物对体重增加的影响及其备择疗法**

| 可能促使体重增加的药物 | 体重增加较少或无,或能促使体重减低的备择疗法 |
|---|---|
| **神经精神性药物** | **备择性神经精神性药物** |
| 抗精神病药 | |
| Zyprexa, Clozaril | 齐拉西酮,利培酮,喹硫平 |
| 抗抑郁剂 | |
| 5-羟色胺重摄抑制剂,三环抗抑郁剂,单胺氧化酶抑制剂 | 安非他酮,奈法唑酮 |
| 抗癫痫药 | |
| 加巴喷丁,丙戊酸,卡马西平 | 托拉曼特,拉莫三嗪 |
| 锂剂 | |
| **类固醇激素** | **类固醇激素备择药物** |
| 激素避孕药 | 障壁避孕法 |
| 皮质类固醇 | 非类固醇抗炎药 |
| 促孕类固醇 | 减肥 |
| **抗糖尿病药** | **抗糖尿病备择药** |
| 胰岛素 | 二甲双胍 |
| 磺酰脲类 | 阿卡波糖,米格列醇 |
| 噻唑烷二酮类 | 奥利司他,西布曲明 |
| **抗组胺药** | **减充血药,吸入剂** |
| **降压药** | **备择降压药** |
| α/β-肾上腺素能受体阻滞剂 | 血管紧张素转化酶抑制剂,钙通道阻滞剂 |
| **高活性抗反转录病毒疗法** | |

仿 Wadden T, Stankard AJ, eds: Handbook of Obesity Treatment. LJ Aronne, 2002, p 385.

## 肥胖的社会心理方面

性行为和身心方面的放纵,能产生长期不利影响(包括肥胖),特别是对妇女。生活放纵如果发生在儿童和少年时期,影响更为深重。这些妇女可能高度发胖,发生慢性抑郁,并有很多身心症状,特别是慢性胃肠不适。启动减肥计划前,应注意确定这些问题,否则即使减肥成功,这些妇女感受的不适可能更会加剧。此外,在治疗肥胖前,可能还要适当给予心理方面的帮助。

# 病理生理

## 代谢并发症

脂肪组织过多导致肥胖的代谢并发症性质,现已有了较多认识。重要的是发现中心性或上身脂肪分布比全身脂肪总量对肥胖代谢并发症的预测作用更大。同时还发现:脂肪细胞肥大的肥胖者,比脂肪细胞增生而大小正常的肥胖者更易发生代谢并发症。体外研究证明:脂解作用(lipolysis)释出脂肪酸和甘油的活动,在肥大的脂肪细胞中比体积正常的脂肪细胞调节要差。由于发现上身肥胖与脂肪细胞肥大相关,而下身肥胖则与脂肪细胞增生相关,因而认为脂肪组织分布不同和它的燃料输出功能可能是有联系的。

脂肪组织通过脂解作用释出游离脂肪酸(FFA)和甘油进入循环,是循环中脂类燃料的主要来源(动态概念)。日常能量需要50%~100%是由脂解作用提供的。脂肪组织的脂解活动,主要由胰岛素(抑制)和儿茶酚胺(刺激)调节,而生长激素和皮质醇对脂解也有刺激作用,但程度较小。上身肥胖时,脂肪组织的脂解作用严重失常,最突出的是饭后和吸收后期 FFA 释出过多而使其浓度增高。肥胖的代谢并发症很多是由此引起的。

### 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗(insulin resistance)一般是就胰岛素促使葡萄糖摄取、氧化和储存以及抑制葡萄糖释放入血的能力而言。胰岛素促使葡萄糖摄取、氧化和储存的主要部位是横纹肌。葡萄糖生成部位主要在肝。胰岛素抵抗最初是引起高胰岛素血症,它可能是一项独立的心血管危险因素,最终是发生2型糖尿病。

上身肥胖的人,胰岛素促使葡萄糖在肌肉中的处理(从而保持正常糖耐量),抑制血浆 FFA 浓度的能力减低。血浆 FFA 浓度增高,使肌肉(葡萄糖摄取)和肝(葡萄糖释出)都陷于胰岛素抵抗状态,这与肥胖是无关的。因此脂肪组织 FFA 输出调节失常,可能是葡萄糖代谢方面胰岛素抵抗的重要原因。虽然有人提出脂肪细胞产生的肿瘤坏死因子-α(及其他肽类),可能与胰岛素抵抗的发生有关,但在人类尚未得到实验证据的支持。

### 胰岛细胞衰竭/2型糖尿病

胰岛素分泌和作用都有缺陷,才会发生2型糖尿病。很多肥胖者都有胰岛素抵抗,但发生2型糖尿病的,只是其中一部分。而发生2型糖尿病的,由于胰β细胞失代偿,以后才会发生血糖增高。啮齿动物研

究提示:胰 β 细胞功能衰竭,涉及称为"脂肪中毒"(lipotoxicity)的过程。在这种模型中,估计是 FFA 增高造成肥胖者胰岛素分泌失常的。最终导致 β 细胞功能衰竭。虽然 FFA 已证明能调节胰岛素分泌,但尚未证明 FFA 浓度对人类 β 细胞功能具有长期有害作用。啮齿动物糖尿病模型与人类糖尿病还有重要差别,因此还须想到其他可能。肥胖时 β 细胞衰竭的另一解释是胰岛淀粉样多肽(islet amyloid polypeptide)产生过多。此物随胰岛素分泌,三级结构人与啮齿动物不同,能在 β 细胞形成毒性淀粉物沉积。2 型糖尿病人尸检时,已在胰岛发现淀粉样物沉积。

### 高血压

促使血压增高的机制甚多:循环血量增加,血管收缩异常,舒张程度减低,心排出量增加等,都能造成肥胖者的高血压。高胰岛素血症促使钠在肾内吸收增多,从而通过循环血量的增加而使血压增高。血管阻力失常,也与肥胖性高血压的病理生理有关。在某些实验条件下,FFA 增高可使血管收缩增加,NO 介导的血管舒张减低,即与代谢综合征时的情况相似。还有人指出,有些肥胖表型时交感神经系统活力增加,也与肥胖相关性高血压的发生有关。此外,至少还有两个问题,也是肥胖时的高血压必须考虑的,即脂肪细胞和前脂细胞产生的肿瘤坏死因子-α,已被提出可使血压增高,而作为缩血管物血管紧张素Ⅱ前体的血管紧张素原(angiotensinogen)(也是脂肪细胞产生的),在某些研究中也对血压有正性影响。

### 血脂异常

上身肥胖和 2 型糖尿病时,甘油三酯增高,高密度脂蛋白(HDL)胆固醇减低,低密度脂蛋白(LDL)的致密小颗粒比例增高。代谢综合征时心血管风险增高,就是这种血脂异常(dyslipidemia)引起的。空腹高甘油三酯血症是肝分泌极低密度脂蛋白(VLDL)增多所致。而 VLDL 分泌增多,则很可能是 FFA 输送入肝增多推动的(见前文),促使甘油三酯合成增多,以后分泌 VLDL 载脂蛋白 B-100。HDL 胆固醇减低和 LDL 致密小颗粒增多,可能是富含甘油三酯的 VLDL 增高的间接影响,而它是由胆固醇酯转移蛋白(CETP)和肝脂酶推动的。遗传因素在这些脂类异常的表达中,也有明显影响。据报道,载脂蛋白 E、脂蛋白脂酶、载脂蛋白 B-100 和载脂蛋白 A-Ⅱ等基因多态性(polymorphism),与上身肥胖时表达的甘油三酯增多和 HDL 减低有关。

### 内分泌症候

肥胖能引起内分泌系统的某些异常。最常见的是多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome; PCOS),表现为轻度多毛征,月经不调或闭经及不排卵周期(anovulatory cycles)。此征与肥胖相关的最为常见,减肥及其他可使胰岛素抵抗减低的治疗,常能使其改善。因此有人认为与肥胖有关的胰岛素抵抗,可能促使易感者发生 PCOS。

轻至中度雄激素生成过多,是女子上身肥胖的又一特征,但男子肥胖时则可能伴有下丘脑性性腺功能减低(hypothalamic hypogonadism)。有人认为外源性睾酮治疗这种中枢性性腺功能减低有利,但实际应用不多。

## 肥胖的机械性并发症

肥胖时的体重过重,估计与肥胖病人下肢关节变性类疾病增多有关。极度肥胖可使变性类关节病提前很久发生,手术治疗特别困难,关节置换承受的应力作用亦大。高度肥胖者还有发生严重静脉淤血问题,有时可因右心衰竭而更加剧(见后文)。

### 阻塞性睡眠呼吸暂停

睡眠呼吸暂停(sleep apnea)在高度肥胖病人中极为常见,一般以男子和上身肥胖表型的女子更为常见。发生睡眠呼吸困难的最可能原因是上气道软组织增生,使得上气道在睡眠期间随着吸气而塌陷,阻塞导致呼吸暂停,引起低氧血症、碳酸过多和应激反应(儿茶酚胺和内皮缩血管肽水平增高)。由于患者频繁觉醒以恢复呼吸,故睡眠质量不佳。睡眠呼吸暂停者发生高血压的风险增加,严重时可能引起右心衰竭甚至猝死。如有白天嗜睡,鼾声响亮,睡眠不安或清晨头痛等病史,即提示阻塞性睡眠呼吸暂停。

### 癌症

肥胖妇女发生乳腺癌和子宫内膜癌的风险增加。估计与妇女绝经后发胖,雌激素水平增高有关。男子

肥胖,死于前列腺癌和结肠癌的风险也增加,但这种相关性的原因现仍未详。

### 胃肠道病

肥胖病人中,胃食管反流病和胆石症发生较多。脂肪肝和非酒精性脂肪肝(nonalcoholic steatohepatitis)也较多。后者最终可能发展为肝硬化而致死亡。减肥和适当调治,提高胰岛素敏感性,似能使脂肪肝和非酒精性脂肪肝获得改善。

## 检查

在门诊工作中,取得准确身高和体重数字以计算BMI,在某些情况下测定病人腰围也有助于风险评估(见前文)。准确测定血压,可能须用大型气袖,这点也应引起重视。为超重和肥胖病人鉴定肥胖对健康造成的不利影响,应列为门诊检查的常规内容。是否存在血脂异常(HDL胆固醇女子<45 mg/dL,男子<35 mg/dL;或甘油三酯>150 mg/dL),高血压,葡萄糖耐量减低或糖尿病,高尿酸血症等,都应记录。如有以上情况3项以上(或有2项并有胰岛素抵抗)即可认为符合某种代谢异常综合征(dysmetabolic syndrome X)。如有提示睡眠性呼吸暂停病史,应立即安排夜间血氧测定或睡眠障碍检查。

在确定肥胖病人面对的健康风险水平后,还应追溯病人生活方式,包括体力活动水平,饮食习惯等,以利于肥胖成因的分析。如有肥胖家族史或长期肥胖史,应认为肥胖并非继发性。仔细了解用药史和社会史,追索肥胖诱因,矫治这些情况,肥胖治疗亦更易收效。

在进入减肥治疗前,要先让病人具有明确而现实的目标和意愿。患者往往奢望稍作努力甚至无需努力,就能在短期内使体重大为减轻。药物治疗方面,即使用药物减肥,体重减轻也很难>10%。但是减肥10%,已能使肥胖的内科并发症大为减少,不过病人却可能对这样的结果深为失望,甚至退出已获成功的治疗计划。帮助病人认识和接受减肥10%的合理性,可能也是医生面临的挑战之一,但却是防止病人以后发生不必要的失望所必需的。

如果病人不愿改变本人的生活方式,有时可能也要暂缓进入治疗计划。对待这类病例,合理的对策是反复说明增加活动和改变饮食习惯可能带来的好处。只要病人明确表示愿意改变,治疗就更易获得成功。

## 治疗

肥胖是个人以遗传条件和学习掌握的行为方式应对环境的体现。肥胖很少是暂时性的,最好把它看作慢性病。因此治疗也必须认为是长期的,与糖尿

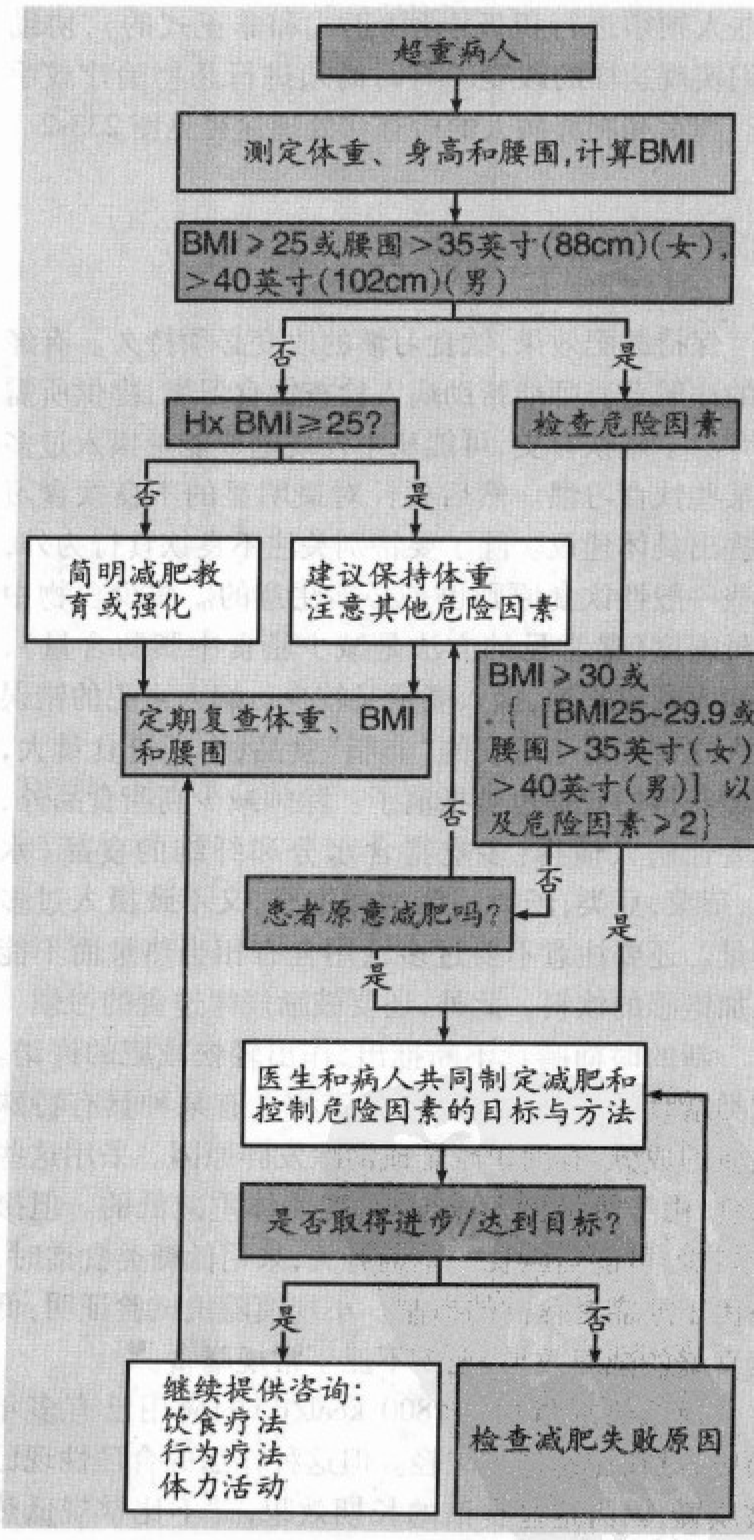



**图233-2**　超重和肥胖病人检查和处理示意图。BMI=体重指数。(仿NIH/NHLBI:Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Obesity in Adults:The Evidence Report. Obes Res,1998,6:51S-209S)

病、高血压和血脂异常的治疗很相像。严格限制热量,可使体重明显减低,但是如果不能使行为改变坚持下去,体内脂肪还会失而复得。只有持久改变生活方式(饮食和活动),减肥才是持久的。

减少能量摄入,是最有效的减肥方式。如通过膳食摄入,每天造成 500 kcal 缺损,每周就能使脂肪减少1磅(1 b)。通过运动每天增加能耗 500 kcal 也是可能的,但要困难得多。增加体力活动水平,能防止体重增加(或体重减轻后的复增)。有些人只要给予正确信息资料,自己就能合理改变饮食和活动习惯。有些人则须进行积极干预(正式和非正式的),协助他们实现这样的改变。有时尚须进行药物治疗或手术。超重和肥胖病人的检查和处理途径见图 233-2。

## 饮食

保持减肥效果,饮食习惯的改变必须持久。有经验的注册营养师能帮助病人检查饮食习惯,提供所需教育。了解饮食史,可能从中发现造成能量摄入过多的某些饮食习惯。然后要针对最明显的不良饮食习惯提出具体建议。除了要特别关注不良饮食行为外,有些一般性饮食原则也是必须注意的。减少食物中能量密度(最常见的方法是减少膳食中脂肪含量),让病人既感吃饱,摄入能量又较少。病人常犯的错误是大吃那些易于进食的“非脂”食品,由于进食量大,可望获得的效益也被抵消了。除须减少高脂食品外,还要让病人懂得:多吃富含水分和纤维的食品(水果,蔬菜,豆类,汤类),能增加饱感,又不致摄入过多热量。还要注意不要过多饮用含有相当热量而不能增加饱感的饮料。此外,还要鼓励规律进食的习惯。

新的时尚膳食不断推出,作出轻松减肥的许诺。这类膳食的一个共同特征是声称含有某种具有特殊性质的成分,有助于减肥或消除发胖原因。采用这些膳食,由于热量摄入减少,是能使体重减低的。但摄入减少,可能与膳食的单调有关,采用低糖类食谱时,还由于酮症对食欲的抑制。小规模随机试验证明:低糖食谱的减肥效果,至少不亚于常规膳食。●

极低热量膳食(<800 kcal/d)的应用已有多年历史,意在加速体重减轻。但这种作法的合理性现已被质疑,因为这些食谱的长期效果,并不比常规低热食谱加行为调整的治疗方法好,有时还要差些。极低热量食谱必须接受价格不菲的实验监护,而由此所获长期效果并未提高,促使人们对这种疗法的成本效益提出质疑。

## 体力活动

长期增加体力活动,是减肥成功后防止体重恢复所必需的。遗憾的是很多超重和肥胖病人很难做到这点,甚至持续步行1英里都有困难。多数成人都不能燃烧大量热量。如一位体重 70 kg 的人步行1英里,也只能消耗约 100 kcal 热量。因此对多数病人来说,单靠增加运动来减肥是不现实的。但是以增加体力活动的方式来保持减肥效果则是多数病人都可能做到的。

保持减肥效果,每日能量消耗平均应比 RMR 高出 80% ~90%。这对多数病人来说,就是很大幅度的增加。如一位 RMR 1500 kcal/d 的人,就须通过体力活动消耗约 1000 kcal/d,才能达到这个目标。除“运动”外,其他活动也是达此目标的重要方法。

规律性体力活动的好处,不只限于体重方面,还能收到重要健康效益。如减低心血管和各种病因性死亡率,这与体重是无关的。增加体力活动包括运动(体育或健身项目)和生活方式的调整。二者都能改善健康状况,保持体重稳定,但要说服肥胖者增加活动,并非易事。医生可从了解病人过去和现在活动习惯着手,同时了解影响增加体力活动的障碍在哪里,促使病人认真思考这个问题。让病人说说增加体力活动水平对他个人有多少好处,也很有帮助。如病人同意从事运动/体力活动项目,就应对活动进行监测,为即将进行的运动量,制定切实可行的目标。

## 行为调整

不能自行(或经门诊知情咨询后仍不能)改变饮食习惯的人,还可从行为治疗中受益。行为调整的目的是帮助病人改变诱发肥胖的饮食、活动和思维习惯。行为疗法的目的是要在饮食和行为习惯方面力求达到某些效果,以及达到这些目标所需的具体途径。后者可能包括确定和排除建立更好饮食或活动习惯所存在的障碍。为此要鼓励行为上的细小、渐进和持续不断的改变,而不是大幅度的非持续性改变。对进食和活动的自我监测,被认为是成功治疗的关键,因为在无客观测定的情况下,多数肥胖者往往对食物摄入量估计不足,而对运动则估计过度。为了克服这种可能导致减肥计划失败的思维方式,已对病人

推出了认知教育。使病人能及时发现和纠正这些自取失败的思维方法。

## 药物治疗

现有能帮助病人减肥的药物数量有限。芬氟拉明(fenfluramine)和右芬氟拉明(dexfenfluramine)治疗(肺动脉高压和心脏瓣膜病)的痛心经验,使得很多医生都不愿再用于减肥治疗,即使是在应该选用的情况。不是所有超重和肥胖病人都是药物治疗的对象。选择药物治疗的条件见表233-6。由于药物治疗肥胖会给病人带来一定风险和费用,因此要求它能见到客观效益是合理的。应首先安排那些有一种以上内科并发症,可能从减肥受益的病人。不要单用药物治疗,只能作为包括饮食、运动和行为调整等综合疗法的一部分。开出减肥药时,一定要在减轻体重和健康效益上提出明确的目标。像其他类别的药物一样,对肥胖病人也不应继续使用无效和亚最佳药物。

### 现有药物

现有可供长期应用的药物,都是通过抑制食欲(如西布曲明〈sibutramine〉)或抑制肠脂酶(促使脂肪吸收不良)而发挥作用的。食欲抑制剂芬特明(phentermine)现已获准短期(3月)应用。由于由药物治疗减去的体重(特别是不是综合治疗时单由药物治疗减去的体重),停药后很快又会恢复,因此选择已获准长期应用的药物进行治疗更为合理。●

胰脂酶抑制剂奥利司他(orlistat)是以不同机制促使体重减低的。一般剂量120 mg,每日3次,随餐服用,可使膳食中脂肪约30%吸收不良。但也不出所料,会有不良胃肠道副作用发生,如油脂污染,腹痛,胀气,里急等,便中油脂亦多。这些副作用使病人难以坚持用药。有证据显示:同时服用增容性轻泻剂如欧车前(psyllium),甲基纤维素(methylcellulose),可使副作用减轻。所进食物如无油脂,即无需服用奥利司他。

**表233-6**

**药物治疗肥胖的指征**

| |
|---|
| 体重指数(BMI) >27 kg/m$^2$ |
| 有一种以上并发症可能由减肥获得改善 |
| 过去以饮食和运动的保守疗法失败 |
| 病人同意药物治疗开始前先对饮食和运动做2~4周初步试验性改变 |
| 病人同意药物治疗的同时继续调整饮食、运动和行为 |
| 病人同意定期接受随访 |
| 绝经前妇女(能生育的)必须采取某种避孕措施 |
| 如有妊娠可能,药物治疗前应考虑作一妊娠试验 |
| 对药物治疗选用的药物无禁忌证 |

西布曲明和奥利司他都能使包括饮食、运动和行为调整等内容的综合疗法收效更佳。●,●无论加用哪种药物,达到减肥目标(体重减轻10%)的病人几能增加1倍。但西布曲明和奥利司他似无累加作用。

### 药物治疗的成功

采用自订或时尚减肥食谱的病人,体重虽然一度明显减低,但估计95%以上持续时间有限,不能从中切实收益。已发表的企业项目,也未收到更好效果,主要是由于中途退出者甚多。反之,在膳食教育、体力活动和药物治疗(必要时)基础上,再作行为调整的有组织科学减肥计划,则能收到明显效果。当然这些项目都有一定选择性(只接受有减肥要求的人),退出率尚能接受(<30%),但留在计划中的人,体重减低在10%以上。以上结果比早先由综合性较低的治疗报告的结果要好,在那些研究中,几乎所有病人不到6个月体重又都恢复了。

## 减肥手术

手术治疗适用于已有严重内科并发症,预计能从减肥成功获得改善的高度肥胖病人。BMI 35~40,已有危及生命的并发症的病人,可以考虑,但一般都是BMI在40以上,有几种并发症,过去内科治疗已告失败的病人,才被列为手术治疗对象。由于手术治疗的风险和费用都比内科治疗大,因此在实际工作中,只应选择那些深信更能从手术获益的病人进行手术治疗。手术治疗的禁忌证包括吸毒,过去内科治疗期间已确定为不合作者,以及有某些精神障碍的人(精神分裂,边缘性人格障碍,抑郁症尚未控制等)。

组织多学科协作班子,包括内科医师,营养师,熟悉本领域的精神或心理医师,以及熟悉减肥手术的外科医师,共同协作,是取得最佳结果的重要保证。确定务实的预期目标,也是检查过程中的重要内容。接受减肥手术,也不可能减到标准体重的水平。一般认为,使过重的体重平均减少50%~60%,就可认为减肥成功,也就是说,一位超重150 kg的人,可望减轻

的合理值是 75 kg。

减肥手术已用过多种。空肠回肠旁路术(jejunoileal bypass)由于晚期并发症严重,包括肝衰竭,肾衰竭,关节病等,故已废止。如发现这些并发症,再作恢复手术,可使脏器功能改善或稳定。常做的几种胃手术如胃成形术,垂直包扎术;垂直绑扎胃成形术(vertical banded gastroplasty),胃绷扎术(gastric banding)等,长期减肥作用都不如鲁式 Y 形胃旁路术(rouxen-Y gastric bypass),手术招致完全失败的也比后者多。有一种胰胆部分旁路术(partial pancreaticobiliary bypass),在一些地区风行,但有时可能发生严重甚至致死性维生素和矿物质缺乏。

鲁式 Y 形胃旁路术治疗病态肥胖,给人留下深刻印象。约 80% 病例取得以上界定的成功。尽管手术是在高危人群中实施的,但在技术熟练的医疗中心,死亡率(<1%)和发病率(如感染,创口裂开等)都很低。患者术后须接受长期随访,以确保蛋白质、热量、维生素和矿物质等营养素的适量摄入。患者除须服用一般多种维生素外,还须常规补充维生素 $B_{12}$、铁和钙。几乎所有减肥效果都是在术后第 1~2 年内取得的。在设计良好的治疗项目中,长期(>5 年)成功率都很突出。几乎所有减肥成功的病例,肥胖的内科并发症也都大为好转。因此,减肥手术(即超重手术〈bariatric surgery〉)已成为有内科并发症的高度肥胖的重要治疗方法。

## 预防

过去几十年中肥胖的急剧增多,强烈提示随着时间的推进,预防对策的重要性将与日俱增。但是强调宣传教育的公卫措施,在预防体重增加和减肥效果上几乎都不成功。倒是带有强制性行为改变的公卫策略,取得较多成功。除非在肥胖问题上,引起更多关注,作出更多努力,肥胖及其并发症在美国还将对公众健康构成越来越大的威胁。

## A 级论证文献


❶Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. N Engl J Med, 2003, 348: 2082 - 2090.
低糖膳食减肥的随机试验证明:减肥效果至少不亚于常规减肥食谱。

❷James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomized trial. Lancet, 2000, 356: 2119 - 2125.
减肥后西布曲明保持减肥效果的随机试验。

❸Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, et al. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: A randomized trial. JAMA, 2003, 289: 1805 - 1812.
行为疗法加西布曲明治疗青春期肥胖的随机试验。

❹Krempf M, Louvet JP, Allanic H, et al. Weight reduction and long-term maintenance after 18 months' treatment with orlistat for obesity. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003, 27: 591 - 597.
奥利司他治疗 18 个月后的减肥和长期保持减肥效果的观察。


## 推荐阅读


Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N Engl J Med, 2003, 348: 1160 - 1163.
本文证明:黑色素皮质素 4 受体基因突变能引起一种不同的共显性肥胖综合征。

Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. JAMA, 2003, 289: 187 - 193.
肥胖可使预期寿命大为缩短。

Friedman JM. A war on obesity, not the obese. Science, 2003, 299: 856 - 858.
有关肥胖问题的权威评述。

Sheehan MT, Jensen MD. Metabolic complications of obesity. Med Clin North Am, 2000, 84: 363 - 385.
有关肥胖代谢并发症的综述。


(王贤才 译;王小磊,黄丽丽 校)

# 卷 XⅧ

# 内分泌疾病

# 第234章

# 内分泌学原理

Gordon N. Gill

一切生命过程都需要沟通。准确感知外界并作出适当的协调反应,是相互联系极为密切的神经和内分泌系统的职能。神经系统的功能是由激素介导的,而内分泌系统又在中枢接受神经系统的调控。细胞间的沟通,也是非常必要的,无论是从单个受精卵发育到成熟的个体,还是有序的生殖周期,以及针对外界的不断改变而作出的保持内环境稳定的调节,沟通都是需要的。激素作为不同的化学信使,在细胞间传递信息,协调机体的适应、生长、发育和繁殖。英语"hormones"("激素")一词,源出希腊,意为"激发"或"启动",激素与具有高度亲和性和特异性的受体结合,它们都是变构蛋白(allosteric proteins)。受体蛋白有两大重要功能特性:(1)识别部位(recognition site),即以高特异性和亲和性与激素结合的部位;(2)活性部位(activity site),即把接受的信息转化为生化信息的部位。变构的受体蛋白以不同的构象状态(conformational states)与激素配基结合,形成活性构象(active conformation)。因此激素作用是由双分子反应(bimolecular reaction)开始的,此反应决定于激素浓度、受体浓度和受体对激素的亲和性:

$$[激素]+[受体]无活性\underset{k-1}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}}[激素\text{-}受体]活性$$

控制激素和受体浓度的因素,决定细胞、器官和整个机体的生物学反应。

经典内分泌学(classic endocrinology)是研究产生激素的腺体和表达该受体的细胞接触的激素浓度。有效激素浓度是由激素的生物合成、分泌、向靶细胞转运和代谢灭活决定的。影响激素生成的内分泌腺病造成激素缺乏状态,而使激素生成过多的疾病则可造成激素过多状态。受体表达在构成活性激素-受体复合物中也是同样重要的。故影响受体的遗传性和获得性病变时,尽管激素浓度已代偿性增加,仍将处于缺乏状态。反之,受体表达增高则可陷于过多状态,如恶性转化(malignant transformation)时的生长因子受体(growth factor receptors)就是如此。

激素产生并非只由内分泌腺体,而是由全身多种细胞产生的。就是调节神经元功能的神经激素(neurohormones),也不只由下丘脑分泌,整个神经系统的诸多细胞,皆可生产此物。胃肠激素是在神经系统产生的。调节造血和免疫系统细胞的生成和成熟的激素,是由这些细胞系以及内皮和间质细胞产生的。促进和抑制生长的激素(生长因子和生长抑制素)则为巨噬细胞(macrophage)和间质细胞(mesenchymal cells)产物。这些信号分子(signaling moleculses),很多都不像经典激素那样,取道血流"长途跋涉"地奔赴靶细胞(内分泌,endocrine),而是作用于产地附近的靶细胞(旁分泌,paracrine),甚至就是产生该素的

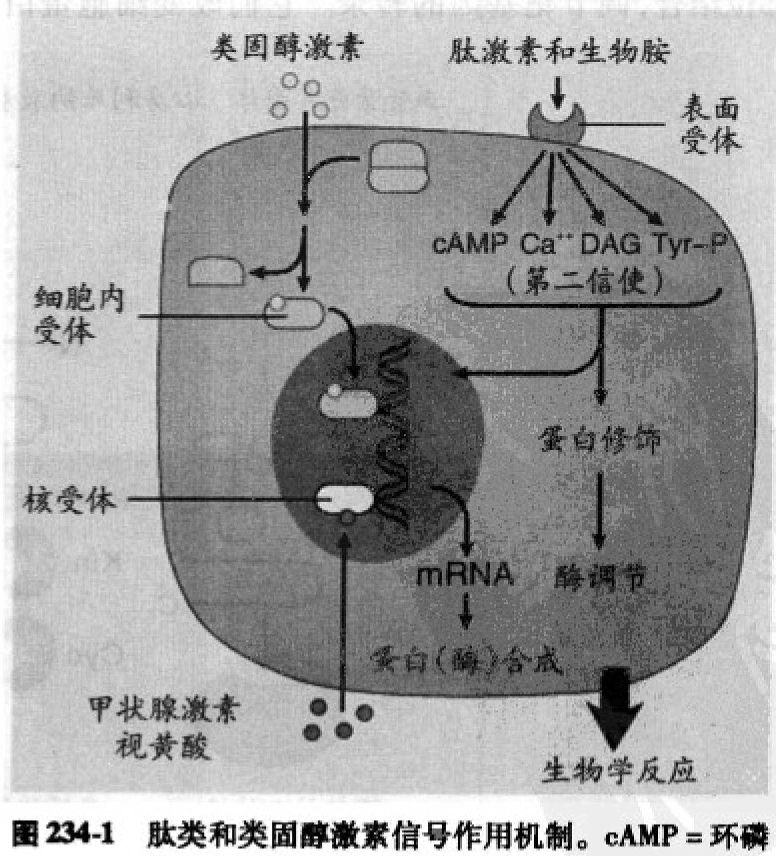



**图234-1** 肽类和类固醇激素信号作用机制。cAMP=环磷酸腺苷;DAG=二酰甘油;Tyr-P=酪氨酸-蛋白;mRNA=信使核糖核酸。

细胞本身(自分泌,endocrine)。发育期间,细胞表面激素可以作为细胞与细胞间沟通系统,作用于相邻细胞的表面受体。但无论信号传递距离的远近,激素-受体相互作用的原理都是相同的。

## 激素是怎样工作的

两类激素是通过两种类型的受体运作的(图234-1)。肽激素是作为较大分子蛋白的部件合成,而以分泌蛋白制作的。它们通过细胞膜上的受体,与细胞表面显露的识别/结合部位以及面向细胞内的活性域(activity domain)作用。被激活的细胞表面受体以多种方法转导发来的信号信息,为此常需激活第二信使(second messenger),以扩增和发布分子信息。很多肽激素最终是通过蛋白磷酸化的调节发出信号的。通过这种最常见运作方式,蛋白被共价修饰,而由三磷酸腺苷(adenosine triphosphate)为蛋白提供一个磷酸基。此举即可使肽激素迅速改变构象及现有细胞的功能。基因转录亦可稍慢,以调节酶蛋白浓度。生物胺(biogenic amines)作用与肽激素相似。

类固醇激素是由其前体胆固醇合成的。甲状腺激素、视黄酸(维A酸)(retinoic acid)和维生素D虽合成途径不同,但作用受体族和机制皆与类固醇激素相同。此组激素通过结构相关的受体,与DNA识别部位结合,调节靶基因的转录。它们改变细胞蛋白(主要是酶)的浓度,从而影响由此产生的生理反应及其代谢作用。

## 通过细胞表面受体作用的肽激素

### 激素结合与信号转录

肽激素受体有3种一般结构(图234-2):(1)七次跨膜结构(seven-membrane spanning),识别部位由跨膜螺旋间的外部序列(external sequences)形成,活性部位则由细胞内的螺旋间区构成;(2)单跨膜螺旋结构,它把识别域与胞质域分开,而有内在酶活力;(3)单跨膜螺旋,像七次跨膜受体一样,把识别域和联系第二信使系统的胞内域分开。与此耦联的蛋白可能是细胞内酪氨酸激酶(tyrosine kinase)或其他酶。

激素配基与受体的亲和性极高(平衡解离常数〈equilibrium dissociation constant〉〈$K_D$〉以纳克〈$10^{-9}$〉至皮克〈$10^{-12}$〉分子计),特异性之高,使细胞能从循环中和细胞外大量存在的其他蛋白中,解读低浓度激素发出的信息。肽激素结合产生的构象改变,激活受体,从细胞表面发出信号。剔除细胞表面受体,可使反应下调(down-regulation)和削弱。结合亲和性与细胞信号发放(cell signaling)启动的剂量-效应曲线(dose-response curves)是相同的。这些启动过程的生物学效应是通过一系列扩增产生的,它们又各有自身的亲和性。这样得到的生物学作用的剂量效

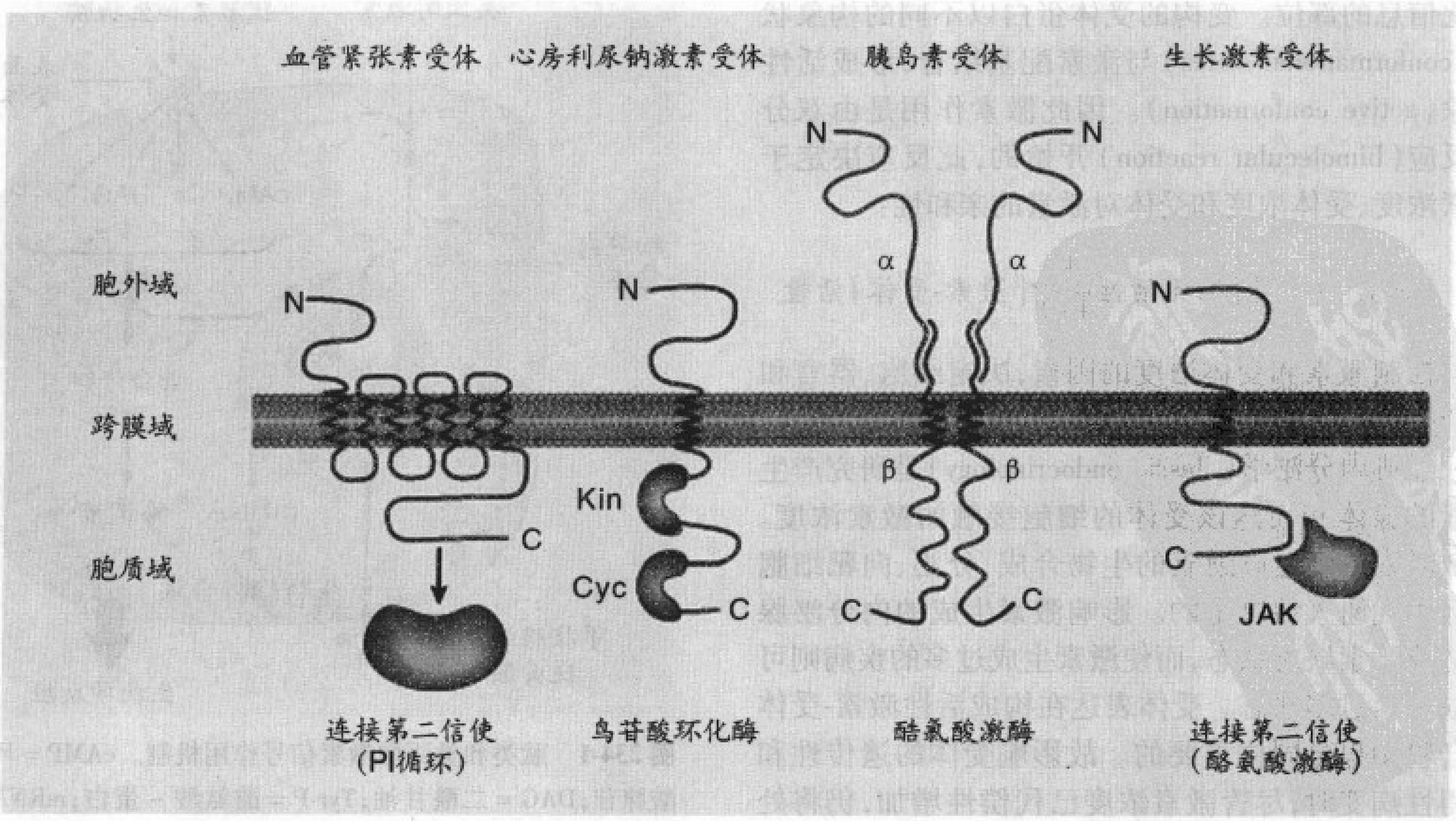



**图234-2** 肽激素受体结构。PI=磷脂酰肌苷。

应曲线,比启动反应的结合和活化曲线更为敏感。因此可以在很低激素浓度下产生完全的生物学效应,而受体占有数不到10%,所以对激素浓度的细微改变亦能保持高度敏感性。这对储存也有重要意义。由激素诱导的下调,可以剔除细胞表面受体的90%。这样细胞就不会对原先的激素浓度作出应答,但如情况确有需要,激素浓度也能增长10倍,使剩余的10%受体充分活化,从而达成完全的生物学效应。这样的应答系统启动敏感性高;激素反应过烈时又可通过下调而缓冲;而当信号强度足够强时,仍可以其剩余储备投入工作。

受体在膜水平是可动的。配基结合不仅转导信号,还能因从细胞表面清除受体而起到下调作用。配基结合可使受体鳌合(sequestration),并通过与细胞蛋白的相互作用而潴留在细胞内;视紫质(rhodopsin)和肾上腺素能受体就是这样。配基结合又可通过网格蛋白包被的小窝(clathrin-coated pits)诱导胞吞作用(endocytosis),而终为溶酶体酶所降解;胰岛素和表皮生长因子受体就是这样。细胞表面受体浓度通过与激素配基的相互作用和其他调节合成和亲和性的信号进行调节。细胞应答性能是由受体浓度决定的。拮抗剂占有受体,但一般不会使之丧失敏感性。拮抗剂去除后,受体浓度高,细胞对激素应答强烈。受体浓度效应在临床即表现为上调和下调,前者如迅速撤除β受体阻滞剂时的肾上腺素能反应增强,后者如2型糖尿病时的胰岛素抵抗。调节受体合成是一项重要机制,一种激素可以借此调节另一激素的效应,以取得生物学作用的协调性。

细胞表面还有一类受体,是输送营养而非从事信息活动。包括低密度脂蛋白(LDL)受体、转铁蛋白(transferrin)受体和脱涎酸糖蛋白(asialoglycoprotein)受体等。LDL和转铁蛋白受体汇集在包被小窝内,内化(internalize)及发送LDL(胆固醇)和铁至细胞内,再返回细胞表面。这样的受体不会下调,而是反复循环使用,为细胞提供必需营养物质。代谢状态对这些受体浓度能作出较长时期的调节。

## 细胞内第二信使

### 环磷酸腺苷和环鸟苷酸

第二信使的概念是Earl Sutherland提出的,他发现很多肽激素作用是细胞内变构剂环磷酸腺苷(cAMP)介导的。激素受体通过鸟苷核苷酸结合(G)蛋白与催化性腺苷酸环化酶(catalytic adenylate cyclase)耦联,β肾上腺素能受体就是这条信号通路的范例(图234-3)。人类为这类受体编码的基因在600

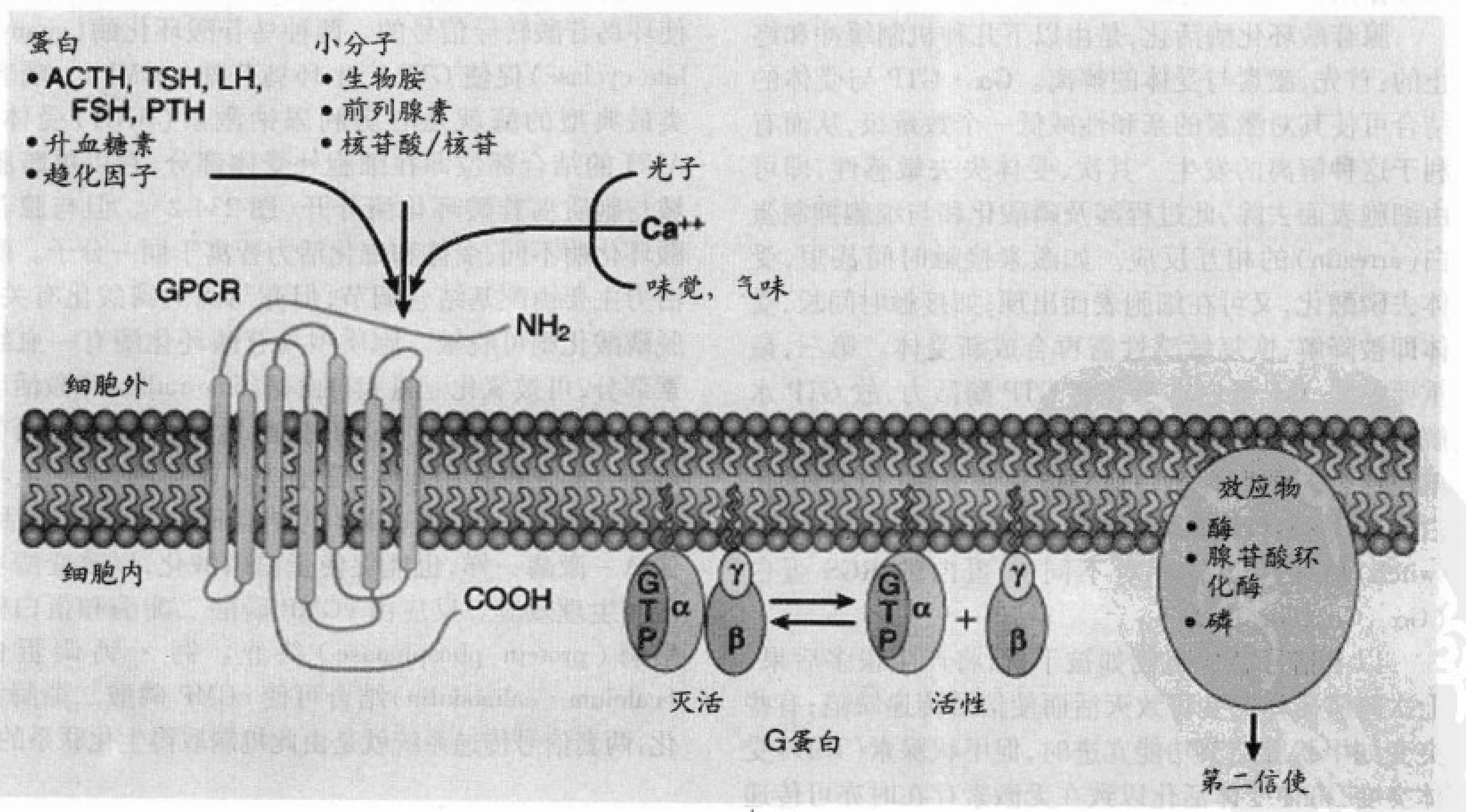



**图234-3** G蛋白耦联信号转导。各种激素和其他刺激物与七次跨膜受体结合,通过二磷酸鸟苷(GDP)交换三磷酸鸟苷(GTP)而使G蛋白开关激活。与GTP结合的G蛋白再与各种信号传导机制耦联,传递信息。(仿Bockaert J,Pin JP:Molecular tinkering of G-protein-coupled receptors:An evolutionary process. EMBO J 1999;18:1723－1729.牛津大学出版社惠允引用。)

以上,介导对各种配基和物理刺激(激素,生物胺,光,声,触摸,疼痛,味觉,气息等)作出反应。该受体属七次跨膜类。受体与配基结合,即与一由 α、β、γ 亚单位构成的 G 蛋白三聚体相互作用。由于 G 蛋白与二磷酸鸟苷(GDP)结合的亲和性高于三磷酸鸟苷(GTP),促使鸟嘌呤核苷酸交换,此过程是由促使 GTP 交换 GDP 的蛋白触发的,GTP 水解为 GDP,作用相反。激素与受体结合,通过环磷酸腺苷第二信使系统产生的构象改变,促使受体与 G 蛋白结合。配基激活的受体促使 GTP 交换 GDP,而使活化 $G\alpha_s$(刺激 αGTP 结合的亚单位)从 β 和 γ 亚单位解离出来。[配基-激素受体]·[$G\alpha_s$·GTP]复合物激活腺苷酸环化酶,促使环磷酸腺苷由三磷酸腺苷(ATP)生成。各激素配基都是通过这种机制诱导多个环磷酸腺苷分子的形成。抑制性 G 蛋白亦以类似方式减少环磷酸腺苷(cAMP)的生成。在这两种情况下,配基活化受体的作用都是以 GTP 换取 GDP,即相当于催化此过程以调节蛋白合成的那些蛋白。

腺苷酸环化酶是一种有 12 跨膜结构的大复合体。两个大胞质域的内部序列(internal sequence)相似,而与鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase)相关。现已发现 8 种腺苷酸环化酶,它们的通道样结构提示除促使环磷酸腺苷生成外,还能起转运蛋白(transporters)作用。

腺苷酸环化酶活化,是由以下几种机制缓冲和终止的:首先,激素与受体的解离。Gα·GTP 与受体的结合可使其对激素的亲和性减低一个数量级,从而有利于这种解离的发生。其次,受体失去敏感性,即可由细胞表面去除,此过程涉及磷酸化和与细胞抑制蛋白(arrestin)的相互反应。如激素接触时间甚短,受体去磷酸化,又可在细胞表面出现;如接触时间长,受体即被降解,恢复敏感性需再合成新受体。第三,最重要的是,Gα 蛋白本身即有 GTP 酶活力,故 GTP 水解为 GDP,并因 GDP 的结合,$G_\alpha$ 灭活而再与 β/γ 亚单位缔合。作为 G 蛋白信号传导调节物(RGS)的蛋白族,可使 GTP 酶活力增高,以利于"切断"("off" switch)的发生。有针对不同 G 蛋白的 RGS 蛋白($G\alpha_s$,$G\alpha_i$,$G\alpha_q$,$G\alpha_{12}$)。

以上信号转导机制如被干扰,将产生很多后果。七次跨膜受体突变可致灭活而使信号传递缺陷;有些突变如甲状腺结节功能亢进时,促甲状腺素(TSH)受体突变,可使受体活化以致在无激素存在时亦可传递信号。持续接触激素,可致脱敏(desensitization)或快速减敏(tachyphylaxis)。G 蛋白缺乏可对激素失去敏感性,某些类型的假性甲状旁腺功能不全(pseudoparathyroidism)即有此情形。霍乱毒素可使 $G\alpha_s$ 发生 ADP 核糖基化,抑制 GTP 活力,干扰其可逆性,故环磷酸腺苷长期大为增高。预防 Gα 蛋白突变估计会影响 GTP 酶活力,内分泌肿瘤中已有报道。

环磷酸腺苷是细胞内变构效应物(allosteric effector),与环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶的调节性亚单位结合。A 激酶为一四聚体蛋白,有调节性和催化性亚单位各 2 个。环磷酸腺苷结合即使抑制性调节性亚单位作为二聚体与两个催化性亚单位解离。后者再促使 ATP 的 γ 磷酸转移到蛋白中的丝氨酸和苏氨酸残基。这种通过磷酸化的共价修饰,可使底物蛋白内出现变构性构象改变,而使其活力发生改变。激素信号转导为酶活力改变,从而影响到细胞功能。胞质蛋白磷酸化引起糖酵解(glycolysis)之类改变;激活的催化性激酶亚单位也迁移至核,使转录因子如环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cyclic AMP response element binding protein)即 CREB 蛋白磷酸化和活化。

环磷酸腺苷经磷酸二酯酶(phosphodiesterase)水解为 5'-AMP,即可使 cAMP 作用恢复,蛋白磷酸化则可因磷酸酶作用而恢复。磷酸二酯酶可受调节,又是甲基黄嘌呤(methylxanthines)之类抑制剂的作用对象,因阻断降解而使 cAMP 作用延长。磷酸酶由磷酸酶抑制蛋白调节,这些分子的磷酸化即可起到精密调控作用。

另一概念相似但结构不同的系统,是通过第二信使环鸟苷酸转导信号的。两种鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase)促使 GTP 产生环鸟苷酸(cGMP)。哺乳类最典型的酶就是心房利尿钠激素(ANH)受体。ANH 的结合部位即在细胞外受体部分,它以单跨膜域与胞质鸟苷酸环化酶分开(图 234-2)。但与腺苷酸环化酶不同,受体和催化活力皆寓于同一分子。酶活力主要由配基结合调节,但亦与酶的磷酸化有关,脱磷酸化则可脱敏。胞质型鸟苷酸环化酶有一血红素部分,可被氧化亚氮和自由基(free radicals)激活。

cGMP 是通过与 cGMP 依赖性蛋白激酶的调节域结合而发挥作用。G-激酶为二聚体酶,演化上与 A-激酶有关,可因 cGMP 的结合而使之变构激活。像 A-激酶一样,也能促使蛋白磷酸化,以改变酶功能和生理效应。反应由 cGMP 磷酸二酯酶和蛋白磷酸酶(protein phosphatase)终止。钙·钙调蛋白(calcium·calmodulin)结合可使 cGMP 磷酸二酯酶活化,两套信号传递系统就是由此机制取得生化联系的。

## 钙与二酰甘油

激活磷脂酰肌醇(PI)循环的激素受体通过两种

二级信使,即钙($Ca^{2+}$)和二酰甘油(DAG)把信息传递到细胞内(图234-4)。PI代谢循环包括这种磷脂的合成、分解和再合成。PI有三碳甘油主链(backbone),长链脂酸在C1、C2处酯化,肌醇环则是在C3处以磷脂链酯化的。肌醇环的3、4、5位由不同的激酶促成磷酸化。主要磷酸化是依序定量进行的,先在4位,以后是5位。激素受体活化的主要功能是刺激磷酸肌醇酶(phosphoinositidase)(磷脂酶C),以释出磷酸化肌醇,产生肌醇三磷酸($IP_3$,肌醇1,4,5$P_3$)和DAG(脂肪酸连于C1和C2的甘油主链)。$IP_3$可使胞质[$Ca^{2+}$]浓度增高。它与细胞内膜上的特异受体结合,促使钙通道开放而使细胞内钙储备移动。基础性胞质$Ca^{2+}$浓度至少比储存处和细胞外少1000倍。细胞内钙储备的释出和$Ca^{2+}$进入细胞都会使胞质[$Ca^{2+}$]迅速增高。

$Ca^{2+}$对肌肉收缩、神经肌肉传递和激素信号的传导,都有调节作用。$Ca^{2+}$与调钙蛋白(calmodulin)结合,引起构象改变,促使$Ca^{2+}$与调钙蛋白复合体与各种酶结合,以调节酶活力。$Ca^{2+}$·调钙蛋白调节的蛋白激酶,包括平滑肌收缩有关的肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase)、糖原分解时的磷酸化酶激酶(phosphorylase kinase),以及对突触传导重要的调钙蛋白依赖性蛋白激酶。$Ca^{2+}$·调钙蛋白调节环核苷酸磷酸二酯酶以及腺苷酸环化酶和鸟苷酸环化酶,而对cAMP和cGMP浓度施加影响,微管的组成与分解即与此有关。因此$Ca^{2+}$·调钙蛋白能根据胞质$Ca^{2+}$浓度,与其他各种蛋白结合。

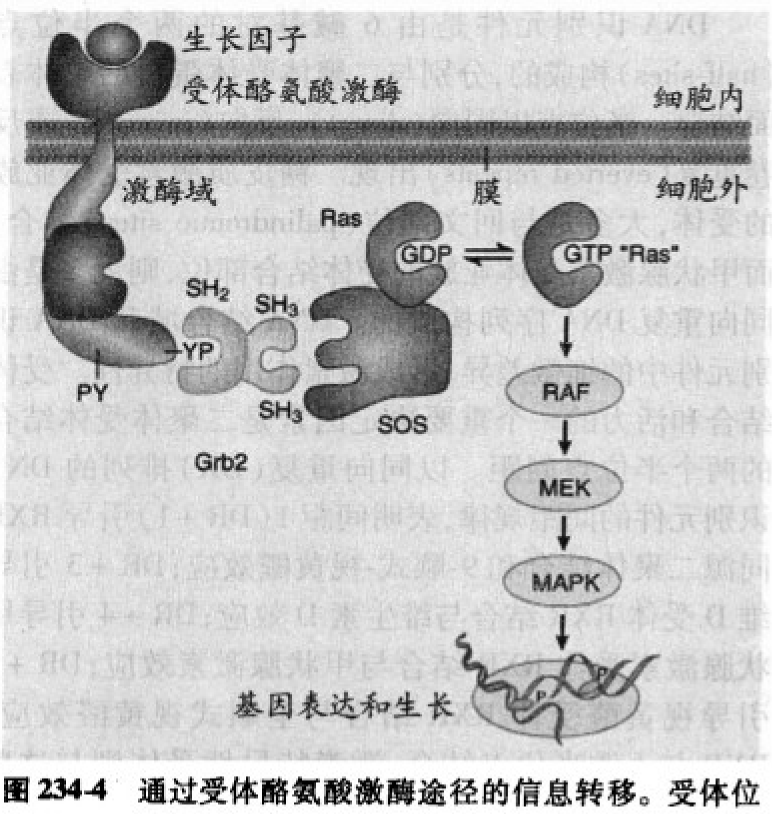



**图234-4**　通过受体酪氨酸激酶途径的信息转移。受体位点酪氨酸自行磷酸化。Y-P由接头Gγb2的SH2域识别,把鸟嘌呤核苷酸交换因子SOS带到ras所在的膜。三磷酸鸟苷(GTP)结合ras活化,即可因接触raf(丝氨酸苏氨酸激酶)启动信号传递,引起激酶活化的连锁反应。

DAG作为第二信使,与蛋白激酶C结合,促使这种重要调节酶活化。但蛋白激酶C的活化还需有$Ca^{2+}$,因此是由该通路的两种第二信使协同作用,提高该酶活力的。肿瘤诱发物(tumor promoter)如活性佛波酯(大戟二萜醇酯)(phorbol ester)是DAG类似物,故能通过蛋白激酶C作用。

第二信使系统涉及的组分,种类不一,相当复杂。蛋白激酶C与磷酸肌醇酶都有多种形式的同工酶(isoenzymes)。虽然有一种磷酸肌醇酶同工酶是由G蛋白与受体耦联而被激活,进行酪氨酸磷酸化的,另一是与受体酪氨酸激酶结合进行酪氨酸磷酸化而被激活。此外,还要有激酶使肌醇环上交替结合位磷酸化;PI 3-激酶由某些酪氨酸激酶活化,产生独特的PI代谢物,功能已不是对$Ca^{2+}$的调动。4,5位磷酸化的PtdIns,作用为识别PH域,为激酶及其他蛋白的定位和活化服务;PtdIns 3(P)则与蛋白的PYVE域结合。PX域也与磷酸化PtdIns结合。故PtdIns激酶能建立膜停靠位点(membrane docking sites),用于信号转导复合物,后者是以含PH、PYVE和PX域的蛋白组装的。胞膜区间运输的蛋白复合物也是此时组装的。鞘氨醇(sphingosine)是糖鞘脂代谢(glycosphingolipid metabolism)的组分,抑制蛋白激酶C,从而对该蛋白进行双重调节。特异性磷酸酶脱除肌醇环上的磷酸基,即可使其作用终止;锂能阻断这些磷酸酶中的一种,从而增加有生物学活性肌醇磷酸的聚集。像其他信息通路一样,这条通路也能泛化以协调细胞回应,当信号强度减低时则被缓冲终而作用消失。PtdIns 3磷酸酶基因(*PTEN*)缺失,使得必需的"关闭"键脱失,只有生长和存活信号的"开启",这是癌症时常见的现象。

## 蛋白酪氨酸激酶

有些肽激素受体本身即含蛋白酪氨酸激酶活力。配基与细胞外功能域结合,产生的变构效应经一跨膜段传递给胞质激酶域并使之活化(图234-2)。在二级结构单元(second structural motif)中,跨膜受体是与不同的胞质酪氨酸激酶亚单位耦联;生长激素受体和JAK2就属于这二类。

细胞内与蛋白结合的磷酸,绝大多数都附着在丝氨酸和苏氨酸残基上,只有一小部分是与酪氨酸相连。但有很多激酶是对蛋白中酪氨酸残基进行共价修饰,从而对细胞增生、发育和分化起中心调节作用。

这类受体的细胞外配基结合域，以其含半胱氨酸丰厚的部位构成结合部位，形成单体（表皮生长因子〈EGF〉受体）或双体（胰岛素受体），或含有免疫球蛋白样结构（血小板生长因子〈PDGF〉和成纤维细胞生长因子〈FGF〉受体）。胞质蛋白酪氨酸激酶域是高度同源性的，含有 ATP 和底物结合部位，但受体不同，识别的底物亦异，从而产生特异性生物学效应。如胰岛素促使葡萄糖摄取，EGF 则促使细胞增生。酪氨酸激酶在其核心的两边像激酶域的插入片段（inserts）一样，都有可变域（variable domains），由此提供的调节部位，即可对被配基活化的酪氨酸激酶活力进行调节。

细胞表面酪氨酸激酶受体接受的信息，通过信号转导途径传递，此过程始于两种蛋白的直接物理性耦联，而以 GTP 结合蛋白 *ras* 进行运作（图 234-4）。受体酪氨酸激酶对配基结合作出的回应是自行磷酸化，或使连接底物磷酸化。含有 100 氨酸域（与 *src* 中 SH2 区间同源）的蛋白，与这些酪氨酸磷酸化的部位紧密结合。与生长因子受体的蛋白 2（Grb2），是含 SH2 域的分子接头（molecular coupler），插入酪氨酸磷酸化部位。这是另一常用的分子接头。Grb2 也有两个 SH3 域，容纳鸟嘌呤核苷酸交换蛋白 SOS 的富含脯氨酸的功能域。这些高亲和性蛋白与蛋白的相互作用，把 SOS 带到细胞膜，*ras* 即在此处，以灭活 GDP 结合形式存在。与 GTP 结合的活化 *ras* 再与丝氨酸·苏氨酸蛋白激酶级连系统耦联，首先是 *raf*-1，以后是 MEK 和 MAP（促分裂原活化蛋白，mitogen-activated protein）激酶。信息就是这样交接、传播和扩散的，最终起到对基因表达和细胞分裂的调控作用。运作机制也像其他激素信号传输途径一样，包括配基或蛋白-蛋白相互作用、与 GTP 结合的 G 蛋白活化和蛋白磷酸化等内容。受体酪氨酸激酶还通过其他蛋白的 HS2 域以及这些蛋白的酪氨酸磷酸化，而与其他信号传递途径取得联系，这里涉及的蛋白如磷脂酶 C-γ、称为**信号转导蛋白**（signal transducers）和**转录活化剂**（STAT）的转录调控蛋白以及 PI3－激酶等。

酪氨酸激酶活力增高，主要是通过 4 种机制恢复的：（1）配基诱导的胞吞作用和表面受体下调；（2）酪氨酸磷酸酶，对酪氨酸残基上的磷酸，有特异性清除作用；（3）激酶反应反向进行，使磷酸从蛋白中酪氨酸残基转移到腺苷二磷酸（ADP）；（4）与 *ras* 结合的 GTP 水解为 GDP。

配基活化性酪氨酸激酶的调节和可逆性，是很重要的。细胞由正常向癌型生长转化，就常与这些蛋白的突变有关，而由于这些突变能避开调节机制，故激酶能保持结构性活力。激酶可能超量表达（overexpressed），最常见的原因是基因扩增，亦可由于转录增加，还可能是配基的结构性表达促使受体持续活化。突变体 *ras* 蛋白可因 GTP 酶活力减低或激发 GTP 酶 *ras* 活力的蛋白缺陷而保持结构性活力。所有这些改变都能使正常调节蛋白转变为癌蛋白（oncoprotein），从而发生致癌性转化（癌变）（neoplastic transformation）。

## 通过核受体作用的类固醇激素

### 类固醇激素受体超族

所有类固醇激素受体结构的相似性，表明它们来自共同的祖分子。最保守的结构特征是含“锌指”（zinc “fingers”）的 DNA 结合域。半胱氨酸残基的诊断间距（diagnostic spacing）产生的结构协调 $Zn^{2+}$ 原子和螺旋，结合于 DNA 大沟（major groove）。由于蛋白与 DNA 相互作用的能量决定于接触面积，因此大多数蛋白是以复合体形式与 DNA 结合的。糖皮质激素受体亚族的类固醇激素受体是以同源二聚体（homodimers）与 DNA 结合，甲状腺激素受体亚族也能以同源二聚体结合，但更多是以异源二聚体（杂二聚体）（heterodimers）结合，而有一共同配偶体，即视黄醛 X 受体（RXR）（图 234-5）。

DNA 识别元件是由 6 碱基对的两个半位点（half-sites）构成的，分别与二聚体受体蛋白的单体表面结合。半位点以同向（direct）、反向（inverted）或反卷重复（everted repeats）出现。糖皮质激素受体亚族的受体，大多是与回文部位（palindromic sites）结合，而甲状腺激素受体亚族的受体结合部位，则大多是由同向重复 DNA 序列构成的。DNA 结合域和 DNA 识别元件中的细微差异，形成激素作用的特异性。受体结合和活力的一个重要决定因素是二聚体受体结合的两个半位点间距。以同向重复（DR）排列的 DNA 识别元件的间距规律，表明间距 1（DR +1）引导 RXR 同源二聚体结合和 9-顺式-视黄醛效应；DR +3 引导维 D 受体 RXR 结合与维生素 D 效应；DR +4 引导甲状腺激素受体 RXR 结合与甲状腺激素效应；DR +5 引导视黄醛受体 RXR 结合与全顺式视黄醛效应。RXR 与上游半位点结合，激素特异性受体则与这些 DNA 效应元件的下游半位点结合，以介导转录中的激素依赖性改变。半位点间的距离对糖皮质激素受体类的同源二聚体受体结合是至关重要的，必需判别则由半位点序列提供。但特异性也是程度差异，并非

绝对的。如孕酮受体即可与糖皮质激素效应元件结合,视黄醛受体则可与甲状腺激素受体DNA效应元件结合。这样的特异性就产生激素特异性效应而言是足够的,但可能发生功能重合,如配基激活的孕酮受体对糖皮质激素调节基因的诱导作用。

激素结合激活受体的生物学功能。皮质醇受体与其他蛋白是以灭活复合体存在,皮质醇结合诱导的变构性改变,促使解离的发生,而使配基结合的受体与DNA结合。甲状腺激素和视黄醛受体是与DNA结合,而不是与蛋白络合;激素结合产生的变构效应,使受体激活,从而与转录过程中其他组分相互反应。三碘甲腺原氨酸($T_3$)与甲状腺激素受体结合,促使与空位受体结合的阻抑复合体解离,而使活化复合体与已有配基的受体结合。甲状腺激素受体和活化剂与CREB结合蛋白(CBP)之类蛋白相互反应,整合多种转录因子包括CREB、STAT和甲状腺激素受体族信息。

类固醇激素受体族是包括受体亚族的一个大族,至少有对视黄醛的4种,甲状腺激素的2种,1,25$(OH)_2$维生素D和促使周体增生的代谢物或脂酸的几种,以及配基尚未明确的"孤儿"组等。随着配基的明确,很多孤稀受体正被应用。其中就有与RXR杂二聚化,调节胆固醇、胆酸和外源物代谢的受体。胆固醇在肝内代谢为胆酸,这是胆固醇分解的主要途径,是由氧类固醇(oxysteroids)通过LXR受体激起的(图234-6)。LXRα促使细胞色素P-450 *CYP7A*基因转录,而使胆酸形成。胆酸受体FXR则阻断这种活化,而在胆固醇分解与胆酸形成间建立起反馈环。该受体还能调节转运蛋白,以利胆酸在肠和肝内的摄取和排出。

调节解毒和清除毒性内源和外源物的两个受体是结构性雄烷(androstane)受体CAR和SXR/PXR,前者介导苯巴比妥诱导物反应,加强*CYP2B*基因转录;后者则能感知异源物,诱导*CYP3A*基因表达,所用药物和毒性石胆酸盐(lithocholic bile salts)50%以上由此代谢(图234-6)。SXR/PXR还能诱导ABC转运蛋白的表达,从细胞输出毒性化合物。因此蛋白的类固醇受体族能对代谢的很多方面进行调节,而不仅限于经典性内分泌器官产物的调节范围。

## 基因转录的调节

激素激活的受体蛋白与其DNA效应元件靶物结合,作用有如顺式活性增强子(*cis*-active enhancer)。它们从不同部位(相对于转录开始处)与其他不同调节蛋白结合,调控基因转录的起始速率。基因启动子(gene promoters)在位点的上游,真核RNA聚合酶Ⅱ即在该位点引发信使RNA转录。现在认识最为真切的启动子,含有一个TATA盆,结合的蛋白即转录因子Ⅱ-D(TFⅡ－D),精密引导RNA聚合酶Ⅱ对下游

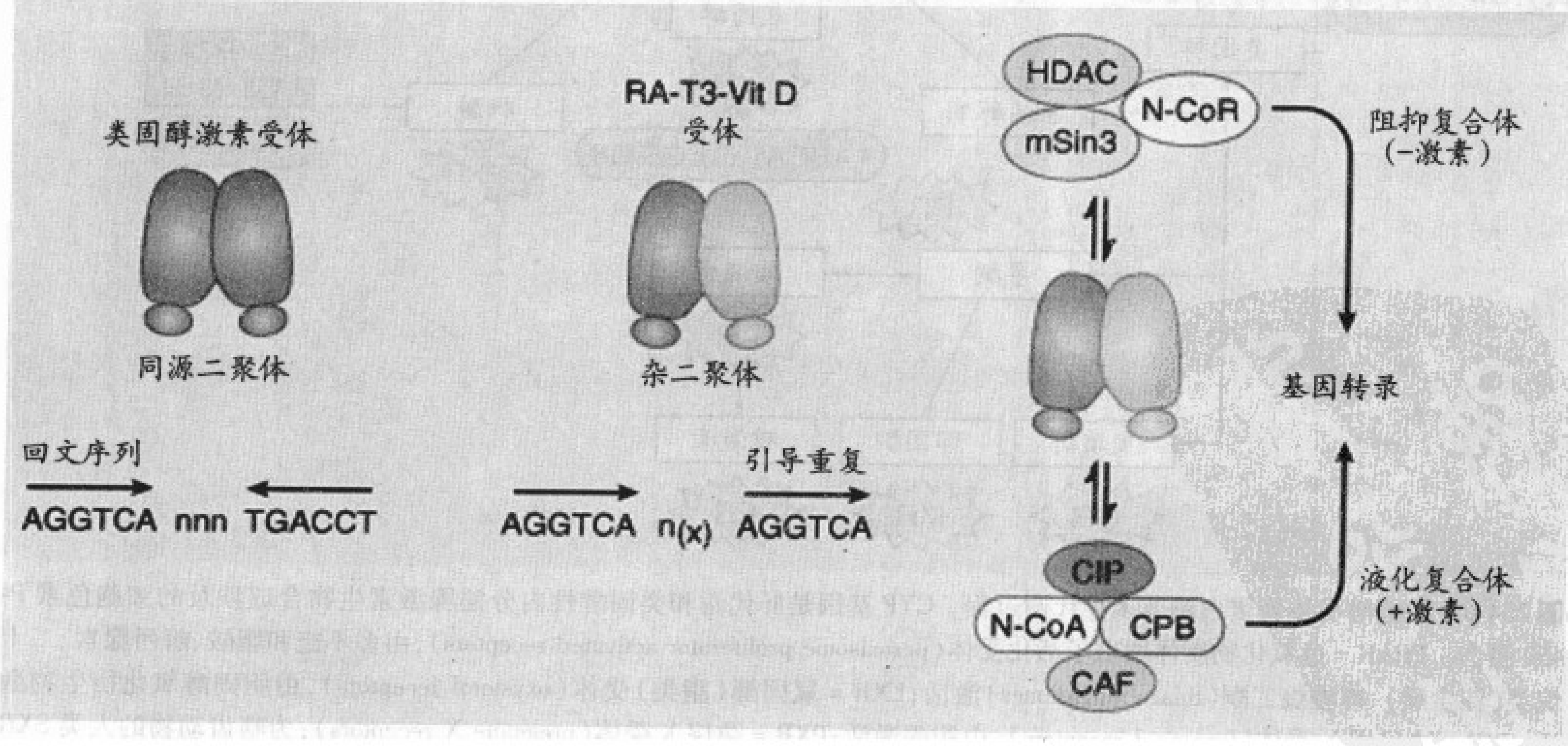



**图234-5** 类固醇激素受体作用机制。左,糖皮质激素受体族成员与DNA回文对称位点结合为同源二聚体。甲状腺激素受体族成员则主要是与视黄醛X受体结合为二聚体,引导由不同数量碱基对隔开的DNA重复位点。右,激素结合促使阻抑复合体解离,活化复合体与核受体结合。阻抑复合体含组蛋白脱乙酰酶(HDAC),活化复合体含组蛋白乙酰酶(CAF)。共活化和共阻抑复合体则含有多种蛋白,图中只作少量表示。

约30个碱基对的转录。七蛋白（TATA相关因子〈TAF〉）与TFⅡ-D缔合为一特异分子，为与结合在DNA其他部位的转录调节蛋白相互作用提供分子表面。其他启动子基元还有起始子（initiator）和富含GC区，很多转录的起始位点即在此区。基因表达是由转录速率的提高诱导的。转录起始的增速机制，包括多种弱势蛋白-蛋白相互作用的叠加和乙酰化组蛋白在转录起始位点与DNA相互作用的改变。

激素活化受体也能抑制转录，负反馈环就是经此途径运作的。活化的皮质醇受体抑制为促肾上腺皮质激素（ACTH）前体编码的基因转录；活化的甲状腺激素受体则能抑制α和β-TSH亚单位基因转录。配基活化受体与调节基因中特定DNA靶物序列结合的原理，与诱导效应所需情况是相同的。受体可以通过多种机制，抑制转录，如组蛋白乙酰基脱失，提高其与DNA的相互作用等。

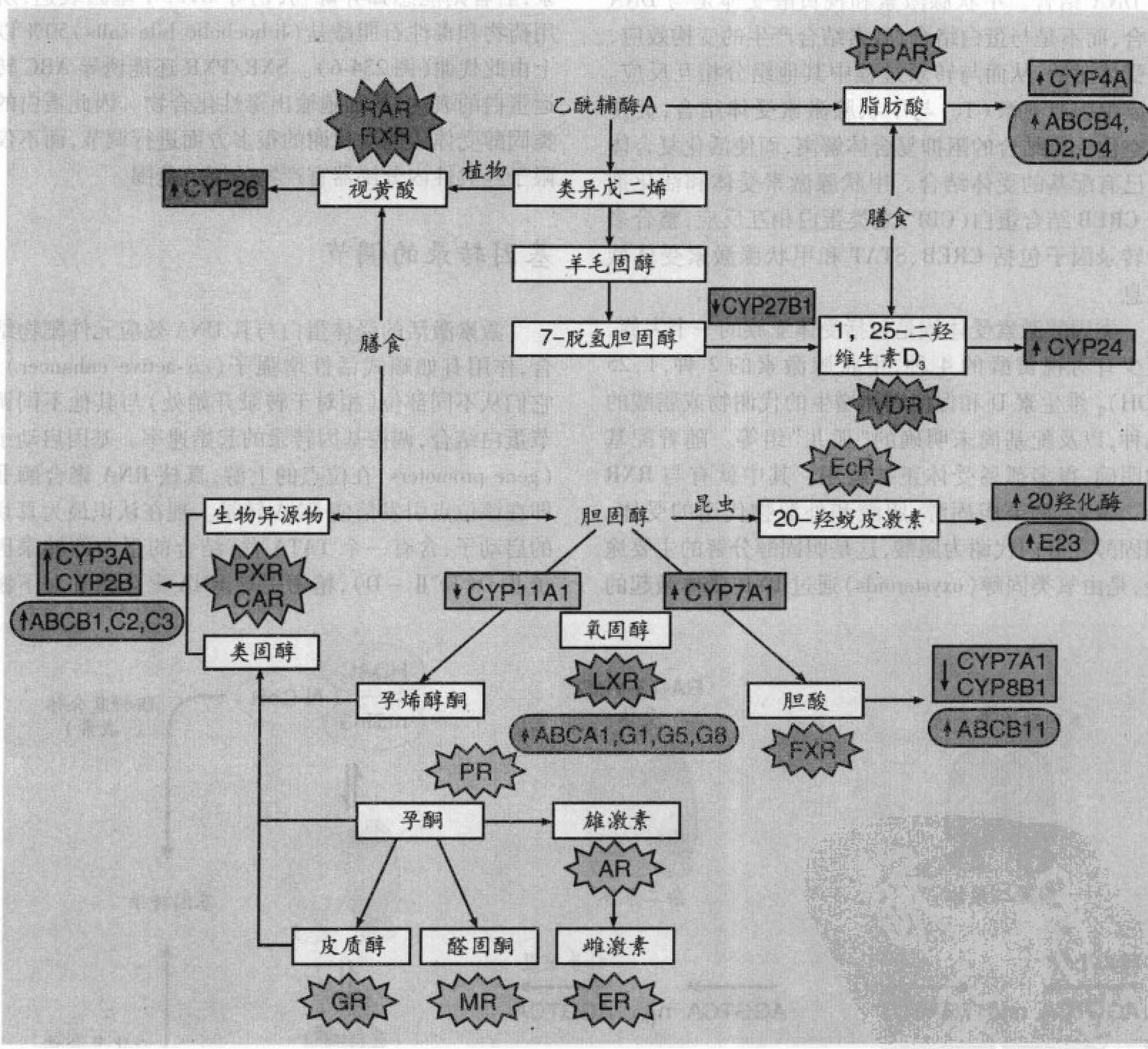



图234-6 类固醇受体族蛋白调节多种代谢过程。CYP基因是肝代谢和类固醇性内分泌腺激素生物合成涉及的细胞色素P-450蛋白。PPAR＝过氧化物酶体增殖子活化受体（peroxisome proliferator activated receptors），由多不饱和脂酸、前列腺素、二十烷类（花生酸）、噻唑烷二酮（thiazolidinediones）激活；LXR＝氧固醇（脂类）受体（oxysterol receptors），由胆固醇氧化衍生物激活；FXR＝法尼样X受体（farnesoid receptors），由胆酸激活；PXR＝孕烷X受体（pregnane X receptors）；为啮齿动物的人类SXR直向同源体（定向进行同源体）（orthologue），为生物异源受体，可与多种生物异源配基（xenobiotic ligands）结合；CAR＝结构性雄烷受体（constitutive androstane receptors），能回应苯巴比妥样诱导剂。雄激素（AR），雌激素（ER），糖皮质激素（GR），盐皮质激素（MR），孕酮（PR），维生素D（VDR），视黄酸（RAR，RXR）等经典性类固醇受体，图中皆有表示。（Chawla AJ，Repa J，Evans RM，Mangelsdorf D. Nuclear receptors and lipid physiology：Opening the X-files. Science，2001，294：1866－1870. 惠允引用）

还有很多其他蛋白,也能作为诱导剂和抑制剂调节转录的起始。它们通过特定序列与DNA结合(如类固醇受体),或与蛋白相互作用。这些蛋白在对始发于细胞表面的激素信号作出回应时即可受到修饰。激素通过表面受体作用时引起的基因转录改变,就是由于这种改变。这里有两个一般性和协作性机制,即磷酸化和从胞质到细胞核的转录易位。由环磷酸腺苷(cAMP)调节的基因,所含DNA序列决定特异性核转录调节剂的结合(CREB)。CREB能改变磷酸化活力,是肽激素从事基因诱导必需的最终介质,作用于细胞表面,激活腺苷酸环化酶和cAMP依赖性蛋白激酶。STAT及其有关蛋白是在酪氨酸残基磷酸化,磷酸化后即人核激活特定基因的转录。这种反应链改变信使RNA转录和细胞蛋白浓度,引导细胞功能和器官生理改变。

## 激素和受体的生物合成

### 肽激素的合成和传送

肽激素是分泌的小蛋白,生物合成和分泌过程与其他非激素蛋白的分泌相同。通常肽激素是作为较大前体蛋白的组分而合成的,前体蛋白含有更多信息,裂解后,通过共价修饰,折叠为最终分泌的形式。

前体结构亦可有多种功能。如抗利尿激素(ADH)和催产素(催产素)(oxytocin)所含特异性神经垂体素运载蛋白(neurophysins),是肽激素由下丘脑合成处转移到垂体后叶轴突终端贮存颗粒的载体。ACTH前体阿黑皮素原(pro-opiomelanocortin)含有几种肽信息,是应激反应时协同运作的。前体蛋白的结构可能对肽起到正确折叠的作用。胰岛素前体α和β亚单位间的连接肽,就有利于折叠为成熟胰岛素,并在二链间和内部正确形成二硫键。此后连接肽即被切下,离开成熟的α-β胰岛素。

促甲状腺素(TSH)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)和人绒膜促性腺激素(hCG)的糖基化,是在内质网(endoplasmic reticulum)进行的。未被激活的细胞中,即有含高浓度激素的分泌性颗粒聚集。分泌时,分泌颗粒的膜与质膜融合,贮存的激素即排入循环,此过程即**胞吐作用**(exocytosis)。应答刺激而迅速释出的激素,是分泌性颗粒的排放,而长期分泌则为新合成激素的释出。

肽激素亦可来自受体样结构的前体,或由循环中前体生成。EGF和转化生长因子-α(TGF-α)是作为一种跨膜蛋白表面域的部分生成的,此蛋白具有受体样结构。它们是由蛋白水解释出的,亦可不经处理而作用于邻近细胞,完成细胞与细胞间的沟通。肾素(renin)是球旁细胞(juxtaglomerular cells)释出的一种酶,作用于肝脏分泌的血管紧张素原(angiotensinogen)。活性血管紧张素是细胞外的一种前体通过进行性水解合成的,即肾素经血管紧张素Ⅰ和血管紧张素转化酶而产生血管紧张素Ⅱ。

肽激素在循环中的半衰期很短,只有3~7分钟;糖蛋白激素的半衰期较长,约1~4小时。由于循环中半衰期甚短,肽又能被肾素和肠酶所降解,因此这类激素是不能口服的。有些方法试图延长半衰期,收到部分效果。注射用胰岛素与$Zn^{2+}$和鱼精蛋白(protamine)络合,可使其吸收减慢,作用延长;脱除ADH的N端氨基酸的氨基,代之以D-精氨酸,可以产生作用较长的ADH,并能由鼻黏膜吸收。目前直接应用肽激素只限注射剂型。作用延长会使受体脱敏,因此如何再现内源性生产的典型过程即正常的周期性分泌,是面临的另一困难。应用促性腺激素释放激素(GnRH),既需胃肠外给药,还要是脉冲式的,以诱导排卵,促成妊娠。

### 类固醇激素的合成和转运

类固醇激素是由胆固醇衍生的,可由细胞自乙酸起步合成,亦可摄取循环中胆固醇,此物由肝生成,而以LDL颗粒发送给细胞。合成的类固醇激素不作贮存,因此分泌速率即可直接反映生成速率。肾上腺和性腺组织增加类固醇激素生物合成的限速步骤(rate-limiting step)是把作为底物的胆固醇转移到线粒体内膜中的侧链裂解酶。胆固醇侧链裂解是由一种与其他类固醇水解酶相似的细胞色素P-450酶催化。这些酶为胆固醇核上的特定位点依序引人羟基,不断进行修饰。ACTH、LH和FSH激发靶细胞中限速步骤,使类固醇激素的生物合成迅速增加。营养性促激素(trophic stimulatory hormones)也能维持靶腺结构,诱导激素生物合成有关的酶。垂体切除或反馈抑制垂体激素生成,可使类固醇生物合成全面减低,肾上腺、卵巢和睾丸萎缩。启用促激素,即能诱导酶,并使靶腺恢复生长。诱导生物合成酶似直接由第二信使途径,主要是环磷酸腺苷(cAMP),但生长仍须协调供应生长激素,因为cAMP一般是抑制生长的。

细胞分化期间生物合成酶的表达形式,决定产生哪种类固醇激素,也是肾上腺和性腺分化功能的基础。肾上腺皮质束状带(fascicularis zone)表达的细胞色素P-450酶,作用为促使C21,17,11羟化。它们还表达合成皮质醇的3β-羟类固醇脱氢酶(3β-hydroxysteroid dehydrogenase),$\Delta^{4,5}$同工酶。肾上腺皮质球状带(zona glomerulosa)通过类似反应步骤生成醛固酮(aldosterone),但此通路无17α-羟化酶,而有作用于C18的活力。睾丸无21和11β-羟化酶,故反应走向睾酮(testosterome)。卵巢合成雌二醇(estradiol),需邻近的内膜与粒层细胞协作。粒层细胞表达的芳香酶促使雌激素A环形成3个双链,但不能提供前体化合物雄烯二酮(androstenedione),后者是由粒层细胞附近的内膜细胞合成的。粒层细胞把内膜细胞提供的雄烯二酮转化为雌酮(estrone)和雌二醇。

维生素D的活性形式:1,25$(OH)_2$维生素D,也是由类固醇产生的,但其生物合成酶是在三个不同的器官:肝、肾和皮肤。维生素$D_3$是皮肤经紫外线照射而由7-脱氢胆固醇生成的。以后$D_3$的C25位在肝内羟化,生成25(OH)维生素D。后者在近端肾小管细胞中,经1α-羟化酶作用转化为1,25$(OH)_2$维生素D。在这个独特的内分泌系统中,主要是由近端肾小管细胞的终末1α-羟化进行调节的,而对此步骤进行调控的则是甲状旁腺激素(PTH)和磷酸。

与肽激素不同,类固醇激素在循环中的半衰期较长,故口服可能有效。类固醇激素分泌到循环中后,即与肝脏产生的转运糖蛋白结合。转运蛋白只有结合位点而无活性位点,故可成为激素的贮库,不致被代谢和肾脏清除,还可由此向细胞释放。现已鉴定到3种转运蛋白,即皮质类固醇结合球蛋白(CBG),与皮质醇和孕酮结合;性腺类固醇激素结合球蛋白(SHBG),与睾酮及雌二醇结合,但对睾酮结合的亲和性大于雌二醇;维生素D结合蛋白,与前体25(OH)维生素D结合的亲和性,大于1,25$(OH)_2$维生素D。甲状腺结合球蛋白(TBG)与甲状腺素($T_4$)结合,使其半衰期长达7日。这些转运蛋白对雌激素为诱导,对雄激素则抑制其合成。白蛋白也是一个很大的载体系统,对激素稍具结合作用。

游离类固醇激素与载体蛋白结合的类固醇激素平衡,并进入细胞与胞内受体结合而产生生物学效应。游离部分也是反馈调节中的活性部分,因此改变内环境平衡效应的是游离激素的浓度。与结合部分相比,游离部分数量很小,而临床测定大多是把两部分都测定进来。有些情况像妊娠时,蛋白结合浓度和测得的激素总量都有改变,但与生物学效应有关的游离激素浓度并无改变。在特定情况下,可能须对蛋白结合浓度与游离激素浓度分别测定,以作出准确评估。

类固醇激素主要在肝内代谢为无活性的水溶性代谢物。皮质醇是通过A环双键还原而灭活的,并以C3与葡萄糖醛酸或硫酸根结合而成水溶性。但也不是所有外周代谢改变都是灭活的。5α-还原酶使睾酮转变为5α-二氢睾酮,对男子生殖系和皮肤仍有生物学活性。卵巢和肾上腺产生的雄烯二酮,能在外周组织中转化为睾酮。还有相当数量的雌二醇,是通过循环中前体转变来的。

像激素配基一样,受体合成在控制细胞应答和激素敏感性上,也有高度调节作用。受体合成可因外界或发育的需要而增加,也可在发育期间通过负反馈环而抑制。在决定细胞应答上,受体浓度与激素浓度是同样重要的。因此调节受体合成也是取得协调而适度的内分泌效应的中心环节。

## 内分泌效应的整合

### 反馈环

发育、生殖和内环境稳定,是在多种激素协同运作下取得的。当激素产生适度效应后,信号就应中止。除了靶细胞内的缓冲外,主要是通过反馈控制来完成(图234-7)。对空间分隔的脏器间沟通来说,反馈环(feedback loop)尤为重要。外周内分泌腺如甲状腺、肾上腺皮质,卵巢和睾丸等,是对垂体刺激素进行负反馈调控。垂体细胞水平和下丘脑的反馈,则是对几个必需步骤的调控达成的。作为神经激素的促甲状腺素释放激素(TRH),可使垂体前叶促甲状腺细胞(thyrotropes)合成和分泌TSH,再由TSH促使甲状腺激素合成和分泌增加。甲状腺激素生成增多,诱导靶器官作出适度代谢反应,又能抑制TSH的产生,使系统回到基线水平。激素原$T_4$在垂体促甲状腺细胞中转化为活性$T_3$,$T_3$与核的$T_3$受体结合,即可抑制α-和β-TSH亚单位基因的转录。$T_3$结合受体也能使TRH受体的合成减少,从而使细胞对TRH作用的应答减低。此外,$T_3$还能抑制下丘脑对TRH的合成。反之,甲状腺激素浓度减低时,反馈性抑制解除,

即可由 TRH 促使 TSH 生成增加,从而增加 $T_4$ 的生成,重建体内平衡。根据反馈原理建立起的极度敏感体系,审时度势,及时作出适度改变,恢复内环境稳定的调控点(set point)。

反馈运作不仅通过类固醇和甲状腺激素,而且通过肽类的离子进行。垂体产生 FSH,可由卵巢类固醇激素的雌激素和卵巢肽激素的抑制素(inhibin)进行反馈调节。PTH 调节血清 $Ca^{2+}$ 浓度;血钙减低时,PTH 增高,使血钙恢复正常水平。血清[$Ca^{2+}$]增高,则可反馈性抑制 PTH 的合成和分泌,使血清 PTH 浓度恢复到保持血钙正常的适度水平。甲状旁腺细胞膜上[$Ca^{2+}$]受体发生突变时,反馈性感知障碍,PTH 生成过多。

## 协调效应的建立

生理效应是很多不同类型细胞和器官协同作用的结果。这种必需的协调性是一种激素多处作用和各个激素的多种效应共同产生的总效果。整合效应要求一种激素能调节另一激素的合成或作用,神经系统也被整合到整个效应中。应激、禁食和生育就是这种协调效应的典型。

重大应激如外伤、疼痛及血容量不足时引起的中枢神经系统回应,包括促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和 ADH 的合成与分泌。CRH 是促使垂体分

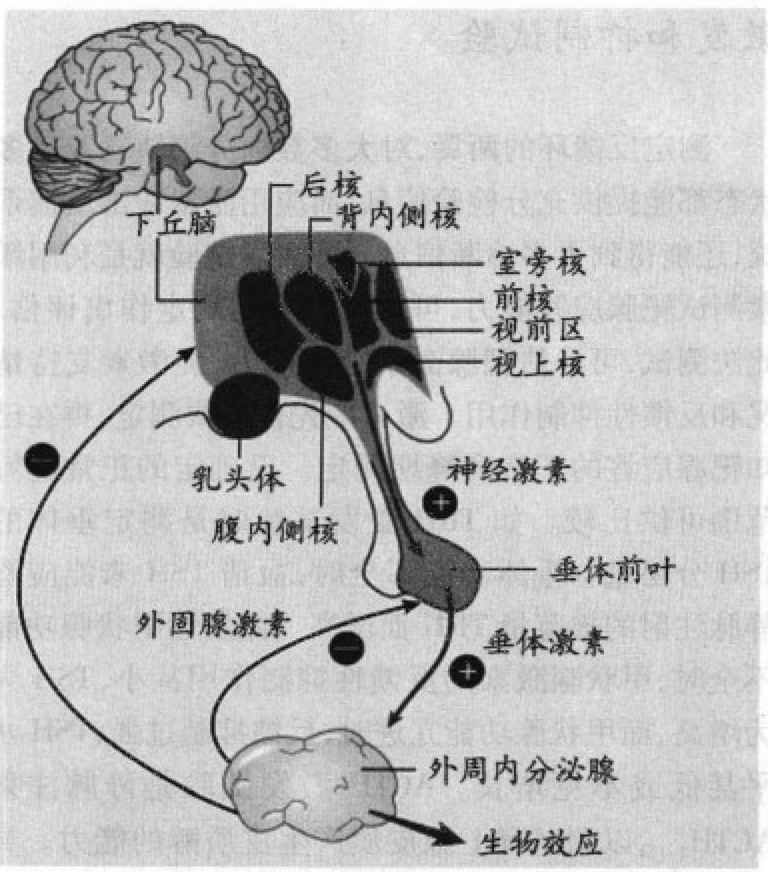



**图 234-7 前向性调节和负反馈。**

泌 ACTH 增多的主要刺激,再由 ACTH 促使肾上腺产生更多皮质醇。后者不仅能维持血中葡萄糖,而且支持血管对肾上腺素和去甲肾上腺素的反应性能;限制炎症反应,不致过于激烈,防止容积损失和组织损害的加重。CRH 对中枢神经系统的作用是刺激外周交感神经系统。交感神经系统活力提高,则可介导调适性心血管反应,包括血压和脉搏的增加。还能诱导适度行为效应。ADH 提高远端肾单位集合管的通透性(permeability),以保存水分和血管内容量,对 CRH 激起的 ACTH 分泌亦有促进作用。血容量缺失时,肾素-血管紧张素-醛固酮系统也被激活,促使血管收缩,保存钠和血管内容量。下丘脑、垂体和肾上腺皮质的这些反应,综合起来就是有利于应激时的生存。

禁食时通过高血糖素和肾上腺素介导的葡萄糖由糖原储存中的释出,可使血中葡萄糖浓度维持12~24 小时。禁食时间更长时,主要是由皮质醇刺激葡萄糖异生来维持血糖。此时胰岛素分泌是抑制的。代谢需要也因 5′-脱碘酶(5′-deiodinase)的抑制,外周组织中 $T_4$ 转化为活性 $T_3$ 的减少而减低。生长类激素如胰岛素生长因子 I,在底物缺乏的情况下也受抑制。饥饿时促性腺激素分泌减少,生育功能减低。

女性生育周期是由下丘脑、垂体和卵巢激素信号协调运作形成的。GnRH 的脉冲式分泌,促使垂体分泌 LH 和 FSH。而在月经周期的卵泡期(follicular phase),则由这些肽激素调节卵巢分泌雌激素,引导卵泡的成熟,其中 1 个的直径将增长千倍,从中脱颖而出,以供排卵。FSH 诱导卵巢粒层细胞的 LH 受体,LH 和 FSH 都能诱导芳香酶,增加雌激素生成,亦需此酶参与。卵泡期 LH 和 FSH 皆增加,雌激素的分泌亦随卵泡发育而增多。雌激素的正反馈作用,促成月经中期 LH 和 FSH 的释出高潮。剩余的粒层细胞和卵泡膜细胞(theca cells)转为黄体(corpus luteum),产生孕酮和雌激素。这些激素浓度对 FSH 和 LH 生成起负面抑制作用,同时诱导植入(implantation)所需的其他子宫改变。如发生受精和植入,黄体即由 hCG 调节,直至胎盘类固醇生成功能建立。如未发生受精和植入,雌激素和孕酮的负反馈抑制 LH 和 FSH,约 10 日后,月经周期中的黄体期结束,此时黄体已无促激素支持,产生的雌激素和孕酮皆已减少,月经来潮,负反馈不复存在,故 FSH 和 LH 再度增加,从而进入下一轮的生育周期。

### 周期的节律

神经系统的节律性，体现在反馈环和协调的激素效应上。垂体的几种激素是以15～60分钟的频率分泌的，这是由于下丘脑激素的脉冲式分泌所致。在这些脉冲的基础上，还有更长节律发生。肽激素的脉冲式分泌，因制止受体过于下调而使靶细胞回应增强。ACTH及其产物皮质醇，表现出昼夜节律（diurnal rhythm），清晨分泌量至少比夜间高出1倍。生长激素是在熟睡中产生的，每天分泌最多的时候，与脑电图标示的慢波睡眠期是一致的。不同的发育阶段也有周期性起伏。青春期促性腺激素夜间分泌增多，到成年期这种节律性就大为削弱。因此测得的激素水平必须结合这些节律和周期性，进行评估；对生殖激素还须考虑到月经周期的阶段性影响。

## 检查内分泌功能

### 循环中激素和代谢产物的定量

内分泌功能是由精密测定血中激素浓度进行评估的。虽然循环中激素浓度很低（类固醇和甲状腺激素以纳克至微克分子计，肽激素以皮克至纳克分子计），但根据竞争性蛋白结合的精密测定，仍能得到广泛应用。提高激素测定的敏感性和准确性，需要从事更复杂的激发和抑制试验的情况亦可减少。但是即使激素浓度的检测已甚敏感而精密，临床分析仍不可少。测得数据必须结合临床体征和症状进行分析。检测反馈环的正反两臂，也极有益。大多数激素浓度的正常值都是正态分布（gaussian distribution）的，因此处在正常范围两端的单项数据，可能正常也可能不正常。同时测定TSH和$T_4$，LH与睾酮，ACTH与皮质醇，以及PTH与$Ca^{2+}$，比单独测定组合中的一项，都能获得更多信息。$T_4$值属正常范围下端而TSH浓度增高，提示甲状腺功能衰竭；$T_4$值同上而TSH水平正常，则可能为甲状腺功能正常。皮质醇增高而ACTH减低，为肾上腺肿瘤自主性分泌皮质醇。激素分泌的周期性和节律性，也是必须考虑的。夜间皮质醇浓度只有清晨高峰浓度时的一半或以下。同时测定ACTH，即能确定皮质醇浓度低是出于昼夜节律还是肾上腺功能不全；皮质醇水平低下而ACTH增高，提示肾上腺功能不全。测定促性腺激素、雌二醇和孕酮，必须计及月经周期的卵泡和黄体期的正常值，结合考虑。

类固醇和甲状腺激素都与载体蛋白结合。妊娠时雌激素使肝脏产生载体蛋白增多，皮质醇和$T_4$总量增加，但ACTH及TSH则仍正常。有时尚须测定游离的活性激素浓度。由于游离部分相对于总量而言极小，故分离结合与游离成分须极小心，不能用有机溶剂，检测系统须极敏感。特定临床情况下所需游离$T_4$和离子化$Ca^{2+}$测定，皆属切实可行。还可直接测定结合球蛋白量，或间接测定未耦联的结合位点数（$T_3$树脂摄取试验，$T_4$ resin uptake test）。

测定尿中某些激素的排出量，亦可反映每日生产速率的综合值。测定尿中皮质醇量尤为实用，因为皮质醇结合球蛋白在清晨皮质醇高峰浓度时已接近饱和（每1蛋白分子结合皮质醇1分子）。超过结合量的未结合游离皮质醇，由肾小球滤出，故24小时尿中排出的游离皮质醇增多，可以对皮质醇增多症作出准确评估。

测定代谢影响也是内分泌检查的必要内容。如由血浆和尿中葡萄糖浓度检验胰岛素功能，血清$Ca^{2+}$测定反映PTH，测定血清$K^+$反映醛固酮，测定血清和尿液渗透压浓度反映ADH等。

### 激发和抑制试验

测定反馈环的两翼，对大多数内分泌缺乏及过多状态都能提供充分检验信息，而应用激素冲击反馈系统，还能得到更多诊断信息。如激发试验就是利用激素测试靶腺应答能力，可由其产物的测定作出评估。此法测试，可评估靶腺激素合成能力、促激素支持情况和反馈性抑制作用。激素应先作基线测定，再在已知靶腺应答的正常高峰期测定。已确定的正常应答范围可供比较。如TRH激发试验时是测定垂体的TSH分泌量。垂体功能不全时，血清TSH未能应答静脉注射的规范量TRH而增高。原发性甲状腺功能不全时，甲状腺激素的反馈性抑制作用甚小，TSH大为增高，而甲状腺功能亢进时，反馈抑制过强，TSH水平甚低或不见增长。ACTH激发试验是静脉注射$ACTH_{1-24}$以测试肾上腺皮质产生皮质醇的能力。如皮质醇基线水平低，激发后不见增长，即显示肾上腺

功能不全。但分析测试结果，尚须结合临床资料，因为接受合成糖皮质激素治疗的病人，肾上腺皮质处于抑制状态，亦可不对ACTH作出回应。激发试验还有一些变通方法，如以激素生物合成的代谢抑制剂阻断反馈环。美替拉酮(metyrapone)为11β-羟化酶抑制剂，可使血清皮质醇水平减低，从而解除对ACTH生成的反馈性抑制。由此引起的ACTH增加，可以直接测得；亦可检测由ACTH刺激产生的11β-脱氧皮质醇，这是皮质醇的前体，可以反映ACTH的增多。米替拉酮试验能检测垂体促甲状腺细胞功能及储备。疑为内分泌缺乏状态时激发试验最为实用。

抑制试验是检测所用激素进行反馈性抑制的功能，最宜用于激素过多的情况。地塞米松(dexamethasone)是人工合成的强烈糖皮质激素，可用于抑制ACTH的生成。由于检查皮质醇时不能测得地塞米松，故可以较易测定的皮质醇(而非ACTH)为试验终点。Cushing综合征时，由地塞米松抑制试验即可推导皮质醇过多的来源。垂体肿瘤时ACTH生成增多，但对反馈性抑制仍常保持敏感性。肿瘤对抑制促皮质激素细胞产生ACTH的正常剂量地塞米松，虽有抗拒性，但剂量更高时仍可抑制。肾上腺肿瘤和异位产生ACTH的肿瘤则非如此，更高剂量的地塞米松亦无抑制作用。

### 解剖学检查

内分泌腺的影像检查亦甚重要，特别是考虑手术治疗时。CT和MRI的高度敏感性和准确性，即使是垂体、甲状旁腺和肾上腺的小腺瘤，亦可检出。超声检查可用于甲状腺、卵巢、睾丸和胰腺。放射性核素成像亦甚实用。放射性碘同位素($^{123}I$, $^{131}I$)和能像碘一样在甲状腺中浓缩的药物如$^{99}Tc$，亦可揭示甲状腺解剖和功能情况。

测定流出腺体的静脉血中激素浓度，对某些情况下激素生成异常的定位可能甚有助益。如测定岩窦血中ACTH，可能有助于垂体瘤的定位；测定颈、胸静脉中PTH，有助于非寻常部位的甲状旁腺腺瘤的定位；测定肠系膜静脉血中胰岛素，对胰岛素瘤的定位等。

细胞学和免疫细胞化学检查亦甚重要。甲状腺结节细针抽吸，并以相当于Papanicolaou涂片法的细胞学检查，已成为鉴别甲状腺良性与恶性结节的首选方法。手术切除组织的抗激素抗体染色，能证实激素的产生，并能引导今后的治疗。

受体虽未列为常规测试项目，但以免疫学方法是可以定量测定的。重组DNA技术可用于遗传性受体缺陷的检查。如从特异性内分泌肿瘤中发现癌基因，即可以DNA杂交技术进行测定，并作突变鉴定。定量检查作用于特定器官的抗体(甲状腺刺激性免疫球蛋白、抗胰岛细胞抗体、抗肾上腺抗体)，可以证实自身免疫性内分泌病。

## 病态改变

### 激素缺乏状态

激素缺乏是最常见的内分泌病。很多疾病都能影响或破坏内分泌腺，如脏器发育缺陷，酶生物合成的遗传性缺陷，免疫性破坏，肿瘤，感染，出血，营养缺乏，血管功能障碍等。内分泌腺衰竭可能是急性的，症状发生迅速；也可能是慢性的，症状发生较慢，躯体改变则较显著。一种腺体如甲状腺缺陷，可因单项激素的生成障碍，而导致多系统病变；而下丘脑或垂体缺陷则可因多种激素的生成障碍而发生多系统病变，包括甲状腺激素的缺乏。多腺体自身免疫缺乏综合征(polyglandular autoimmune deficiency syndrome)时，还可由于自身免疫机制而发生多种内分泌缺乏。又因激素还参与协调反应，故单项激素的缺乏常引起其他内分泌效应的继发性改变。

激素受体和信号传递机制缺陷，也能形成缺乏状态。这种缺陷可能是遗传也可能是获得性的。如雄激素受体的遗传性异常时，由于对雄激素的反应缺失而使XY男性出现女性表型；维生素D受体缺陷可致维生素D抵抗性佝偻病；甲状腺激素受体缺陷可因甲状腺激素抵抗性而发生Refetoff综合征；生长激素受体缺陷则为Laron综合征的发育不全性侏儒(ateliotic dwarfism)。获得性受体缺陷的最常见原因是由于免疫学机制，受体为抗体所据有，配基无缘结合。

缺陷亦可发生在受体后。如$G\alpha_s$缺陷所致假性甲状旁腺功能减退(pseudohypoparathyroidism)时，对PTH的反应缺失。其他受体与腺苷酸环化酶耦联的激素(TSH，胰高血糖素，LH)，也不能产生正常效应。遗传所致2型糖尿病，即以胰岛素抵抗为特征。分子缺陷尚未阐明，但认识这种病理生理特征，亦可理解何以治

疗应致力于减低胰岛素抵抗,促进胰岛素分泌。由于受体和受体后缺陷皆以激素抵抗性为特征,不会发生反馈,因此尽管临床表现为激素缺乏,但产生该激素的腺体则是增大,循环中激素浓度也是增高的。

## 激素过多状态

激素生成过多,临床亦有相应症候,表明正常反馈功能的缺失。这种情形最常见于肿瘤和自身免疫(抗受体抗体起到激素增效剂的作用)。内分泌腺肿瘤的特征是:肿瘤起源细胞产生的激素过多,而不受正常反馈的制约。有些肿瘤如产生 ACTH 的垂体腺瘤,反馈机制仍存在,但需更高浓度的皮质醇,才能抑制 ACTH。泌乳素瘤(prolactinoma)仍保留多巴胺的抑制作用,多巴胺激动剂对其功能和生长皆能抑制。垂体促激素调控下的外周内分泌腺所生肿瘤,皆为自主性,因为它们不受正常的负反馈制约。分化程度较差的肿瘤,可能对反馈性调控不敏感。

激素过多也可能是由正常并不产生该激素的细胞生成肿瘤后产生的。异位产生肽激素,是多种肿瘤的常见现象,而激素过多所致症状,对发病率也有明显作用。但类固醇激素由于是多酶途径生成的,因此这些激素过多只见于生成该激素的腺体肿瘤,或因营养性肽激素的释出过多。如皮质醇过多可能由于肾上腺皮质肿瘤,或为垂体或异位肿瘤产生 ACTH 的过度刺激所致。

由激发抗体(agonistic antibodies)所致疾病,最常见的是 Graves 病,患者产生的抗体可使 TSH 受体活化。现在已有很多激素用作治疗药物,有些病人可因用药过多而有激素过多症状出现。

## 遗传因素决定的疾病

很多内分泌病是遗传突变所致。生物合成酶的遗传缺陷,可致激素缺乏状态,如甲状腺过氧化物酶或脱碘酶缺陷可致甲状腺功能减退;21-羟化酶缺乏或类固醇其他生物合成酶缺陷,可致肾上腺功能减退;有一种男子性腺功能减退,可能是 5α-还原酶缺乏所致。受体缺陷据信是不常见的,但检测受体缺陷的方法,还推出不久。作为最常见内分泌异常的 2 型糖尿病,是遗传所致,但其分子基础仍未明了。自身免疫性内分泌病也有遗传基础,涉及免疫监护机制的遗传缺陷。多发性内分泌腺瘤综合征(multiple endocrine neoplasia syndrome)是 *ret* 酪氨酸激酶受体的活化性突变,使其细胞生长和功能,无需配基即可自行处于激发状态。

利用核酸探针(nucleic acid probes)技术,可以在疾病显露前,即对疾病状态作出确切诊断,提供预测信息。由于所有 DNA 都有遗传缺陷,末梢血细胞和皮肤成纤维细胞皆可用于检测,取样便易。获得性突变可做活检。

## 推荐阅读

Bedecarrats GY, Linher KD, Kaiser UB: Two common naturally occuring mutations in the human gonadotropin-releasing hormone(GnRH) receptor have differential effects on gonadotropin gene expression and on GnRH-mediated signal transduction. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:834-843.
人促性腺激素释放激素(GnRH)受体两种天然发生的常见突变,对促性腺激素基因表达和 GnRH 介导的信号转导具有不同影响,即临床症候的不同,是由突变决定的。

Chawla AJ, Repa J, Evans RM, Mangelsdorf D: Nuclear receptors and lipid physiology: Opening the X-files. Science 2001;294:1866-1870.
多种类固醇受体在代谢调节中作用的权威评述。

Hubbard SR, Till-JH: Protein tyrosine kinase and function. Ann Rev Biochem 2000;69:373-398.
蛋白酪氨酸激酶的结构和功能。复习这类分子的作用机制。此酶现已成为设计药物抑制剂的新靶,有一种抗癌药已在临床应用。

Perez DM: Polymorphic G-protein-coupled receptors and associated diseases. Receptors Channels 2002;8:57-64.
多态 G 蛋白耦联受体与相关病变的实用综述。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,于璐,谭训铎 校)

# 第235章
# 神经内分泌学和神经内分泌系统

Mark E. Molitch

## 神经内分泌调节

神经内分泌学(neuroendocrinology)是内分泌学领域中,研究神经系统与内分泌系统通过相互作用,把意识和非意识性神经活动与保持内环境稳定的代谢与激素活动联系起来的科学。能分泌激素的神经细胞,即**神经内分泌细胞**(**neurosecretory cells**),是脑与内分泌系统联系的最终共同通路。**神经垂体神经元**(neurohypophysial neurons)源出室旁和视上核,经下丘脑-垂体柄,由垂体后叶中神经末梢释出血管紧张素(vasopressin)和催产素(oxytocin)。位于特异性下丘脑核中的**促垂体神经元**(hypophysiotropic neurons),轴索投射到正中隆起(median eminence),分泌肽和生物胺,以释放和抑制激素进入下丘脑-垂体门血管近端(图235-1)。下丘脑内其他神经核中神经元和脑其他部位也是与这些神经元相互作用而对垂体激素分泌施加影响的。正中隆起由垂体上动脉接受血液供养,此动脉最后分支为丰厚的毛细血管床。毛细血管环进入正中隆起,合为很长的门静脉,经垂体柄终于垂体。毛细血管壁都开有小孔("fenestrated"),轴索末梢分泌的肽类即由此进入。到柄的垂体端,门血管再次分支形成广泛毛细血管丛。

神经内分泌系统通过一系列反馈环,对垂体和靶器官激素水平进行精密调控。靶器官激素既在下丘脑也在垂体水平反馈,完成反馈环,而来自下丘脑的输出调控因素,既有激发也有抑制性物质。反馈环可被以下因素干扰而使其调定点(set point)发生暂时性或长期改变,这些因素如日长(昼夜节律)、应激、营养状态、系统性疾病等。紧靠视交叉上方的上交叉核(suprachiasmatic nuclei)在调节人体昼夜节律(circadian rhythms)中有重要作用。

## 促垂体激素

促垂体激素(hypophysiotropic hormones)对垂体激素的调节极为复杂,部分是由于下丘脑内能影响垂

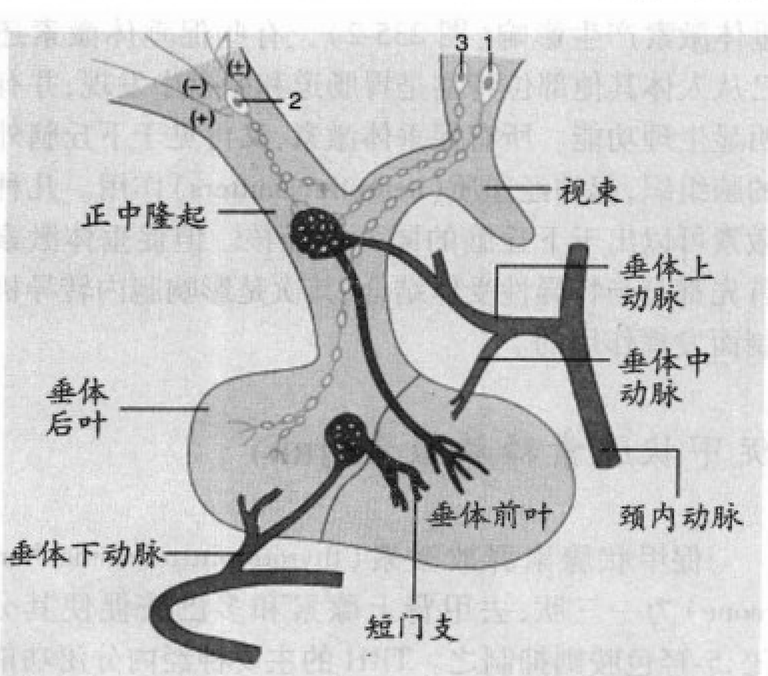



**图235-1** 下丘脑与垂体腺神经内分泌组织。垂体后叶由垂体下动脉供养,下丘脑由垂体上动脉供养,二者都是颈内动脉分支。垂体前叶也有一小部分接受垂体中动脉供养。垂体前叶的血液,大多经门长静脉回流,正中隆起中门毛细血管床与垂体前叶中静脉窦即以此静脉相连。室旁核小细胞区中促垂体神经元3和弓状核(漏斗核)中神经元2都以门毛细血管止于正中隆起。这些结节漏斗系统神经元向门静脉分泌释放和抑制激素,到达垂体前叶。神经元2由单胺能神经元纤维供应。注意有多种信号进入此处,以神经元2为例,包括(a)激发性,(b)抑制性,(c)神经调节性,即可能有另一神经元介导神经递质的释出。神经元1为肽能神经元,起于视上核或室旁核大细胞区,经下丘脑-神经垂体束直接投射于垂体后叶。(由American Society for Reproductive Medicine [Fertility and Sterility, 1972, Vol 23, pp 50-63].惠允引用。)

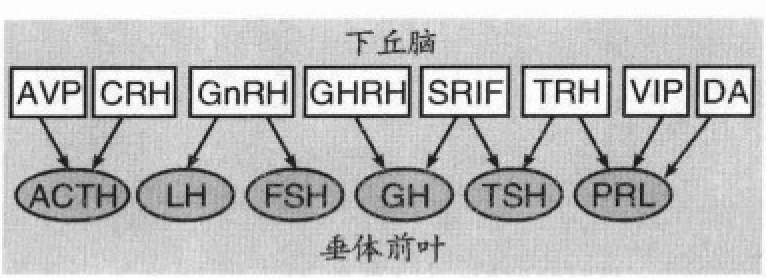



**图 235-2** 下丘脑和垂体激素的内在关系。图中正号表示激发效应，负号表示抑制效应。ACTH = 促肾上腺皮质激素；AVP = 精氨酸加压素；CRH = 促肾上腺皮质激素释放激素；DA = 多巴胺；FSH = 卵泡刺激素；GH = 生长激素；GHRH = 生长激素释放激素；GnRH = 促性腺激素释放激素；LH = 黄体生成素；PRL = 促乳素；SRIF = 生长激素释放抑制因子（生长抑素〈somatostatin〉）；TRH = 促甲状腺素释放激素；TSH = 促甲状腺素；VIP = 血管活性肠多肽。

体激素分泌的物质种类繁多，部分亦由于上述反馈环的冗余和重合性，加之有些促垂体激素还不只对一种垂体激素产生影响（图 235-2）。有些促垂体激素还已从人体其他部位特别是胃肠道和胎盘中发现，并有明显生理功能。所有促垂体激素，又可见于下丘脑外的脑组织，起神经递质（neurotransmitters）作用。几种激素可以出于下丘脑的同一神经核。但促垂体激素首先都是与特异性受体结合，其次是影响胞内转导机制而发挥作用的。

## 促甲状腺素释放激素（TRH）

促甲状腺素释放激素（thyrotropin-releasing hormone）为一三肽，去甲肾上腺素和多巴胺促使其分泌，5-羟色胺则抑制之。TRH 的主要神经内分泌功能是刺激促甲状腺素（TSH）及泌乳素（prolactin）的合成和释出，估计 1 分子 TRH 通过 TSH 释放作用，可以诱导甲状腺释出甲状腺素 100 000 分子以上。甲状腺功能减退时，TRH 合成及与垂体结合增多，使得基础性和 TRH 激发性 TSH 与泌乳素水平增高。如以甲状腺激素纠正甲状腺功能减退，增高的 TSH 和泌乳素水平即可减低。反之，甲状腺功能亢进时，基础性和 TRH 激发性 TSH 水平皆大为减低；泌乳素的基础水平不低，但对 TRH 激发的应答则明显迟钝，甲亢纠正后，亦可恢复正常。因此甲状腺激素的反馈作用虽主要对垂体，下丘脑亦在其中。

TRH 虽是 TSH 合成和分泌的主要调节剂，但其作为泌乳素释放因子（PRF）的生理作用，仍有疑义。但对肢端肥大症者以及I型胰岛素样生长因子（IGF-1）对 GH 分泌的反馈影响削弱如肝硬化、肾功能障碍、神经性厌食、1 型糖尿病控制不良和营养不良情况等时，TRH 还能促使生长激素（GH）的分泌。精神抑制和精神分裂症等可能与中枢性生物胺能调节紊乱有关的疾病时，亦可见到这样的反应。对某些促性腺激素瘤（gonadotroph adenoma）患者，TRH 还有卵泡刺激素（FSH）分泌作用，但对正常人无此作用。显然生长激素细胞和促性腺细胞都有 TRH 受体；受体"激活"可能涉及细胞内转导机制的改变，但只会发生在特定情况时。

## 促性腺激素释放激素（GnRH）

促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone）为一 10 氨基酸肽。胚胎学研究提示 GnRH 神经元最初是在嗅基板（olfactory placode）内侧上皮发生的；胚胎发育中，这些细胞越过筛板，随终神经（nervus terminalis）和犁鼻神经（vomeronasal nerves）进入前脑，经嗅球内侧最终进入下丘脑的间隔-视前区。证明产生 GnRH 的神经元源出嗅上皮，就 Kallmann 综合征而言是有临床意义的，因为此症患者除 GnRH 缺乏外，还因嗅球发育不良而继发嗅觉缺失。现知至少有一种类型的 Kallmann 综合征是由于基因缺陷，致使一种胚胎时促使这些产 GnRH 神经元迁移的蛋白丧失功能。多巴胺和去甲肾上腺素刺激 GnRH 分泌，而 5-羟色胺则抑制之。

GnRH 的主要功能是分别有 LH 和 FSH 释放激素，但只能鉴定到一种 GnRH，分别分泌 LH 和 FSH，是由于对类固醇和肽激素反馈效能的敏感性差异和对 GnRH 敏感性的不同。GnRH 脉冲式分泌，对自身受体也有直接"上调"（up-regulation）作用，即可使 GnRH 受体数量增加。反之，持续应用 GnRH 则可因受体数量的减少和受体后机制，而使促性腺激素的合成和分泌"下调"（"down-regulation"）。

女性的下丘脑－垂体－性腺轴类固醇激素反馈的正、负调节，可以在垂体也可在下丘脑水平进行，下丘脑作用是调整 GnRH 波动幅度和频度，垂体作用则是调整促性腺激素对 GnRH 的回应。在月经周期的卵泡期，雌激素对促性腺激素的分泌为负反馈作用。但在周期中段，雌激素反馈即为正性，并因卵泡发育而使雌激素水平增高，促使排卵性 LH 和 FSH 高潮的到来。排卵后反馈又为负性，黄体产生的雌激素和孕酮，使 LH 和 FSH 水平减低。男子的睾酮使 GnRH 脉冲式分泌减少，故促性腺激素波动幅度和频度减低，

外源性 GnRH 激起的促性腺激素应答也减弱。

睾丸 Sertoli 细胞(支柱细胞)和卵巢粒层细胞(granulosa cells)产生的一种肽:抑制素(inhibin),主要为对垂体 FSH 产生负反馈作用。抑制素使促性腺细胞对 GnRH 的敏感性减低,有剂量相关性,但对下丘脑可能也有作用。与此相关的卵巢蛋白是活化素(activin),作用为促进基础性和 GnRH 激发性 FSH 合成,并由垂体释出。另一性腺肽卵泡抑制素(follistatin),对卵巢切除和 GnRH 诱导的 FSH 增高也有选择性抑制作用,主要是与活化素结合。这些卵巢肽,也能在垂体中发现,因此可能也是促性腺激素分泌的另一局部因素。

以上所述激素水平和反馈环,主要是就成人而言,儿童的促性腺激素和性腺类固醇水平都很低。至青春期,类固醇负反馈减低,促性腺激素和类固醇水平始渐增高。青春发育期间,女性雌激素正负反馈发生变异,这些改变最终导致排卵性月经周期。绝经后,卵巢不再产生雌激素和抑制素,促性腺激素水平显著增高,雌激素缺乏症状随之出现。男子随着年龄的老化有时睾酮产生也会减少,促性腺激素水平稍见增高,但没有类似绝经的临床症候。

GnRH 本身曾以脉冲式方式,用于因 GnRH 缺乏所致促性腺激素不足性性腺功能减退症(hypogonadotropic hypogonadism)患者,获得极大成功,使患者恢复了正常性功能和生育功能。有些情况如青春期提前("性早熟")、前列腺癌、乳腺癌、子宫纤维瘤、子宫内膜异位症等时,亦已应用长效 GnRH 激动剂以下调 GnRH 受体和促性腺激素的分泌。竞争 GnRH 受体的 GnRH 直接拮抗剂在这类情况的应用也在探索中。

## 生长抑素

生长抑素(somatostatin)即生长激素释放抑制因子(somatotropin release-inhibiting factor)为十四肽化合物,其28氨基酸前体对 GH 也有抑制作用。生长激素对各种促使 GH 增高的刺激都有阻滞作用,阻滞是以剂量相关性方式发生的。生长抑素与生长激素释放激素(GHRH)对 GH 分泌的相互作用,情况复杂。GH 分泌期间,GHRH 分泌增加,生长抑素水平则常减低;GH 处于基础或低谷水平时,GHRH 水平低,生长抑素水平则较高。生长抑素对基础性和激发性 TSH 分泌也有抑制作用。但人类以生长抑素输注所作剂量-效应研究证明 GH 对生长抑素抑制的敏感性,10倍于 TSH,可知生长抑素的生理作用对 TSH 的抑制效能是有限的。

像肠肌丛(myenteric neural plexus)一样,肠黏膜和胰岛细胞也有生长抑素存在,通过旁分泌和内分泌作用,抑制胰岛素、高血糖素、缩胆囊素、胃泌素、胰泌素、血管活性肠多肽(VIP)和其他消化道激素;对胃酸分泌、胃排空、胆囊收缩和内脏血流等活动,也有抑制作用。近来已开发到生长抑素类似物,可用于肢端肥大、类癌、VIP 分泌瘤、垂体分泌 TSH 瘤、胰岛细胞瘤和多种病因性腹泻的治疗。

## 促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)

促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone)释放促肾上腺皮质激素(ACTH)、β-内啡肽、β-促脂解素、黑素细胞刺激素(MSH)及其他由阿(片)黑(素)皮质素原(pro-opiomelanocortin)(POMC)以等分子量产生的其他肽。应激时的 ACTH 释出反应75%是 CRH 介导的,其余25%为血管紧张素所致,二者在 ACTH 释放上为协同作用。实际上,约半数含 CRH 的室旁核神经元甚至在同一神经分泌颗粒中,CRH 和血管紧张素都是偕同存在的。但 CRH 和加压素的释出也不都是协调的,已发现有些应激状况是使 CRH 神经元中含加压素的亚群选择性激活。

皮质醇反馈性减少 ACTH 分泌,可以作用于下丘脑和垂体两个层次。ACTH 和 β-内啡肽也有负反馈作用,使下丘脑释出 CRH 减少。吗啡抑制人类对 CRH 的 ACTH 释放效应,可能是通过阿片样 μ-受体作用的。中枢性生物胺和肽类也能影响 CRH 分泌。乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素刺激下丘脑分泌 CRH,γ-氨基丁酸则抑制之。去甲肾上腺素和肾上腺素还能直接刺激 ACTH 分泌,对 CRH 的激发有累加作用。

炎症组织释放的单核因子(monokines)如 IL-1、IL-6、TNF-α,促使下丘脑合成和释出 CRH、加压素,垂体释出 ACTH。由此导致的皮质醇分泌增多,使炎症反应程度减轻,单核因子类释出随之减少,反馈环亦于兹完成。因此神经内分泌-免疫环是为调节炎症反应服务的。

CRH 和 CRH 受体广泛分布于脑,CRH 增多即伴有交感神经系统活化和副交感神经系统的抑制,唤起激醒(arousal),并使学习能力(learning performance)提高。体重调节可能也会涉及 CRH,喂养过度(overfeeding)可因瘦素(leptin)增多而促使 CRH 释出,以

减少食物摄入，增加能量消耗。

近来已能生物合成人类 CRH 以供临床应用。主要用于 Cushing 病与异位 ACTH 综合征的鉴别；前者反应较强（>35%），后者的反应较弱。如结果可疑，可在 CRH 测试时由双侧岩下窦取样测定 ACTH，常能提供更多鉴别依据。

## 生长激素释放激素(GHRH)

生长激素释放激素（growth hormone-releasing hormone）促使 GH 分泌有剂量相关性，有些人在 GHRH 刺激下，泌乳素也有小量增加。GHRH 缺乏儿童，反复应用 GHRH 3 小时 1 次，即可释出足够数量的 GH，而使胰岛素样生长因子-1（IGF-1）水平增高，生长加速。IGF-1 和 GH 本身对 GH 分泌又有负反馈作用，可使 GHRH 减少，生长抑素增加。IGF-1 的这种反馈作用是有临床意义的，表现为 IGF-1 缺乏状态如肾功能障碍和肝硬化时，循环中 GH 水平的增高。GH 受体突变而对 GH 失去反应的患儿（GH 敏感性丧失综合征，亦称"Laron 型侏儒"），IGF-1 水平极低，GH 水平则相应增高。$\alpha_2$－肾上腺素能受体和 5－羟色胺促使 GHRH 和 GH 分泌，但 $\gamma$－氨基丁酸对 GHRH 分泌则为抑制作用。

近据报道，单独针对 GH 分泌的 GH 刺激系统，受体也是不同的，称为**GH 促分泌受体**（GHS 受体），与一种称为葛瑞林（Ghrelin）的 28 氨基酸肽相互作用。GHS 受体和葛瑞林 mRNA 人类垂体和下丘脑中都有。但葛瑞林-GHS 受体系统是如何与 GHRH 及生长抑素生理互动的，现仍未详。现已发现与 GHS 受体互动促使 GH 释出的 6 氨基酸肽；口服这些释放肽的活性非肽模拟剂也能释出 GH。这些物质今后有可能用于诊断和治疗。

## 泌乳素抑制因子

下丘脑调节泌乳素分泌的抑制成分强于激发成分。多巴胺就是主要的生理性泌乳素抑制因子（prolactin inhibitory factor），垂体柄血中多巴胺浓度，即足以使得泌乳素水平减低。大多数可使泌乳素水平增高的情况如哺乳时，PRF（如 VIP）增高的同时，多巴胺可能是减低的。以不同药物如安定药（精神抑制药）阻断内源性多巴胺受体，可使促乳素水平增高。阻断颅底下丘脑神经元通路使多巴胺不能发送到正中隆起以及阻断门血流的损害，皆可使到达垂体的多巴胺减少，出现高泌乳素血症（hyperprolactinemia）。

## 泌乳素释放因子(PRF)

除 TRH 外，下丘脑还有些肽也有 PRF 作用。下丘脑-垂体门血流中的 VIP 浓度，就能促使泌乳素的合成和释出。在 VIP 前体内，有另一大小相似的肽，即组氨酸甲硫氨酸肽（peptide histidine methionine），也有 PRF 活力。VIP 兼具 PRF 作用，是由于发现 VIP 实际上就是垂体前叶组织合成的。但 VIP 与组氨酸甲硫氨酸肽以及下丘脑 VIP 与垂体 VIP 的确切作用仍未明了。近来发现下丘脑和垂体中，有一种 31 氨基酸肽能促使垂体释放 PRL，故名 PRL 释放肽。它与 G 蛋白耦联的受体，在人类垂体中亦已发现。但 PRL 释放肽在人类有何重要生理作用，现仍未详。

## 内源性阿片样肽

上世纪 70 年代中期阿片受体的发现，以及这些受体的内源性阿片样肽（endogenous opioid peptides）配基，有些就在 ACTH 的前体 POMC 内，使得人们广泛认为此系统在神经内分泌调节中当有重要作用，还与神经内分泌学、精神病及阿片瘾等有关。但现有资料大多提示内源性阿片样肽在神经内分泌调节中，充其量只有轻微作用。

内源性阿片样肽的氨基端有一共同的 5 氨基酸序列（酪-甘-甘-苯丙-甲硫或亮氨酸），对其与内源性阿片样受体的结合及生物学活性皆有重要作用。现已发现 3 种主要的阿片样肽受体和 3 种主要的阿片样肽（图 235-3），但它们的对应关系不是一对一的。大多数内分泌效应和镇痛是 $\mu$ 受体介导的，吗啡即其激动剂的典型代表，纳洛酮（naloxone）则是典型拮抗剂。$\mu$ 受体的主要肽配基是 $\beta$－内啡肽，来自 POMC，但 $\beta$-内啡肽也能与 $\delta$ 受体结合，而脑啡肽（enkephalins）也能与 $\mu$ 受体结合。$\delta$ 受体介导行为、镇痛和某些内分泌效应，主要肽配基为甲硫－脑啡肽及亮－脑啡肽，来自脑啡肽原 A（proenkephalin A）。纳洛酮对此的阻滞作用远逊于 $\mu$ 受体。$\kappa$ 受体介导镇痛和共济失调，主要与强啡肽（dynorphin）和新内啡肽（neoendorphins）结合，来自脑啡肽原 B（强啡肽原）。近来报道的第 4 种受体，与 $\delta$ 受体序列同源性很高，与一种称为伤害感受肽（nociceptin；亦称孤稀肽 FQ〈orphanin FQ〉）的内源性 17 氨基酸肽结合。

POMC 是一种 31 kD 前体肽，内含 ACTH、$\beta$-促脂

素(β-lipotropin)和β-内啡肽,后者相当于β-促脂素C端的31个氨基酸。POMC进行组织特异性转译后处理,即在垂体前叶主要裂解产物为β-促脂素和ACTH,还有相当一部分β-促脂素再进一步处理为β-内啡肽,但垂体中叶主要产物为α-MSH、促皮质素样中间肽、β-内啡肽和γ-促脂素。脑中POMC主要处理为β-内啡肽、γ-促脂素和ACTH,而大多数ACTH又再处理为促皮质素样中间肽和α-MSH。所有POMC衍生肽的神经元核周体(perikarya)都在弓状核(漏斗核)(arcuate nucleus),含β-内啡肽和α-MSH的纤维皆由此向以下各处投射:正中隆起;下丘脑腹内侧核、背内侧核、室旁核和室周核;杏仁核;视前区;导水管周围灰质(periaqueductal gray matter);网状结构(reticular formation);终纹(stria terminalis);蓝斑(脑桥色素核)(locus caeruleus);纹状体(striatum);海马(hippocampus)等。向正中隆起的投射,使得门血流中含有相当数量的β-内啡肽。另如胎盘、甲状腺C细胞、胰、睾丸、卵巢、肾上腺髓质、胃窦、巨噬细胞等处,也有POMC衍生肽检出。CRH和血管紧张素刺激后,垂体前叶即有β-内啡肽随同ACTH释出(见上文),而能使下丘脑β-内啡肽减少的因素则还只发现多巴胺和雌二醇。

六肽脑啡肽是由21 kd前体脑啡肽原A衍化而来的,含6拷贝甲硫氨酸脑啡肽(met-enk)序列和1拷贝亮氨酸脑啡肽(leu-enk)序列。可能还有其他有生物学活性的更长裂解产物,脑内各处met-enk与leu-enk之比不一,自5:1至10:1不等,也许是反映组织特异性裂解和降解的不同。含脑啡肽的神经元核

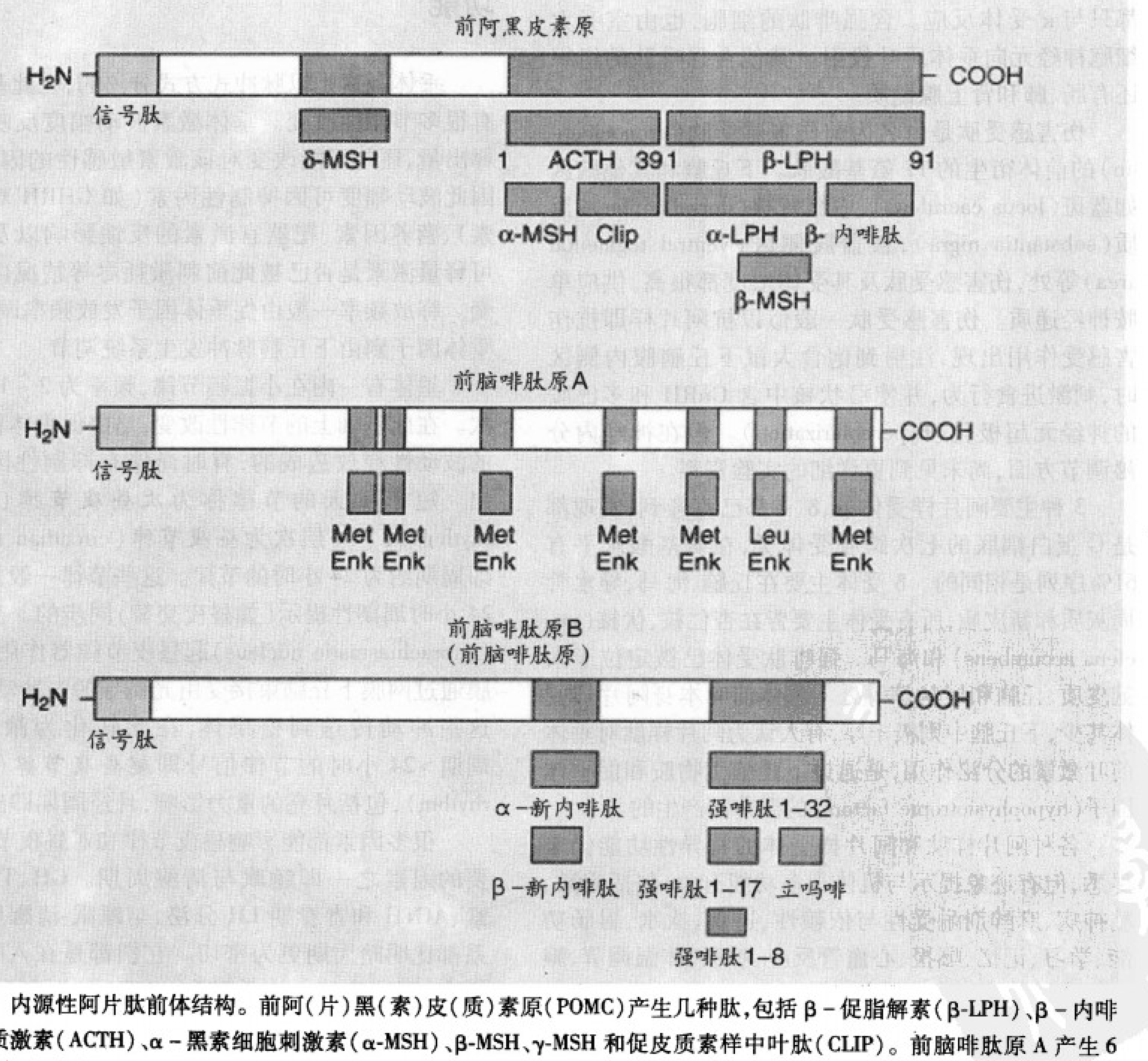



**图235-3** 内源性阿片肽前体结构。前阿(片)黑(素)皮(质)素原(POMC)产生几种肽,包括β-促脂解素(β-LPH)、β-内啡肽、促皮质激素(ACTH)、α-黑素细胞刺激素(α-MSH)、β-MSH、γ-MSH和促皮质素样中叶肽(CLIP)。前脑啡肽原A产生6个甲硫氨酸脑啡肽(met-enk)拷贝和1个亮氨酸-脑啡肽(leu-enk)拷贝。前脑啡肽原B(前强啡肽原)产生α-和β-新内啡肽,强啡肽108、1-7、1-32,立吗啡(rimorphin)。Met=甲硫氨酸;Leu=亮氨酸;Enk=脑啡肽。

周体,像纤维网络一样,遍布全脑各处。脑啡肽能神经元大多都很短,特点是有中间神经元。苍白球、杏仁核和中脑都有丰富的脑啡肽性神经纤维网络,有神经进入的特异性区域包括中枢性去甲肾上腺素能系统起始处蓝斑、中枢性5-羟色胺能系统起始处中缝核(raphe nuclei)以及纹状体多巴胺能系统起始处黑质(substantia nigra)。室旁和视上核大细胞部(magnocellular portion)中脑啡肽能神经元向垂体后叶投射。在垂体内,脑啡肽主要见于垂体后叶。此外,在肾上腺髓质、肠、心肺、交感神经节、迷走神经和视网膜等处,也有脑啡肽发现。

强啡肽是由称为脑啡肽原B或强啡肽原(prodynorphin)的28 kD前体衍生的17氨基酸肽。还已分离到名为α-和β-新内啡肽(neoendorphin)的较短肽,分别由10个和9个氨基酸构成。这些肽几乎都只与κ受体反应。含强啡肽的细胞,也由室旁大细胞神经元向垂体后叶投射。其他含强啡肽的组织还有肠、肺和肾上腺髓质。

伤害感受肽是由名为前伤害感受肽(pronociceptin)的前体衍生的17氨基酸肽。下丘脑和其他脑区如蓝斑(locus caeruleus),中缝背核(dorsal raphe),黑质(substantia nigra),被盖腹侧区(ventral tegmental area)等处,伤害感受肽及其受体浓度都很高,供应单胺神经递质。伤害感受肽一般似以抗阿片样即抗伤害感受作用出现,注射到饱食大鼠下丘脑腹内侧区时,刺激进食行为,并使弓状核中含GnRH和多巴胺的神经元超极化(hyperpolarization)。但在神经内分泌调节方面,尚未见到更详细的实验资料。

3种主要阿片样受体μ、δ、κ都已克隆到,发现都是G蛋白耦联的七次跨膜受体类,在氨基酸水平有61%序列是相同的。δ受体主要在丘脑、海马、导水管周灰质和新皮质,所有受体主要皆在杏仁核、伏核(nucleus accumbens)和海马。强啡肽受体已被定位于大脑皮质、丘脑和尾状核等处。垂体前叶本身阿片样受体甚少,下丘脑中则极丰厚,有人认为阿片样肽对垂体前叶激素的分泌作用,是通过下丘脑生物胺和促垂体因子(hypophysiotropic factors)的调节而产生的。

各种阿片样肽和阿片样受体的特异性功能仍未尽悉,但有迹象提示与机体很多功能有关,包括应激、精神病、麻醉剂耐受性与依赖性、进食、饮水、胃肠功能、学习、记忆、酬报、心血管反应、呼吸、体温调节、癫痫发作、脑电活动、活动能力(locomotor activity)、妊娠、神经免疫活动等。有关神经内分泌调节的更特异性功能亦已证实。一般说来,内源性阿片样物通过对GnRH分泌的作用,对促性腺激素的分泌是抑制性影响,也许是由于对去甲肾上腺素能神经元的输入抑制所致。外源性β-内啡肽和脑啡肽类似物可使血清GH及泌乳素水平增高,但以纳洛酮阻断内源性阿片样物通路,并不改变基础和激发后GH及泌乳素水平。阿片样物对ACTH和β-内啡肽分泌为负反馈作用,纳洛酮则可使基础和激发后ACTH水平增高。阿片样物对TSH分泌几无影响。总之,内源性阿片样物对各种垂体激素的正常生理调节作用看来是微乎其微的。但在某些病理性促性腺激素功能失常的情况下,阿片样肽能张力是可能增高的,不过这种增高似乎不很肯定。

## 中枢神经系统节律与神经内分泌功能

垂体激素是以脉冲式方式分泌的,在此基础上还有很多节律性改变。垂体激素波动幅度反映激素的释出量,还与可能改变对该激素敏感性的因素有关。因此波动幅度可因抑制性因素(如GHRH对生长抑素)、营养因素、靶器官激素的反馈影响以及储池中可释量激素是否已被此前刺激耗尽等情况而发生改变。释放频率一般由促垂体因子发放频率调控,而促垂体因子则由下丘脑脉冲发生系统调节。

垂体有一内在小振幅节律,频率为2~10分钟1次。在此基础上的节律性改变,是由促垂体释放因子的波动性释放造成的,有时尚伴有抑制性因素的撤出。短于1天的节律称为**次昼夜节律**(ultradian rhythms),下一层次为**昼夜节律**(circadian rhythm),即周期约为24小时的节律。这些节律一般是与外界24小时周期性提示(如昼夜交替)同步的。交叉上核(suprachiasmatic nucleus)起昼夜节律器作用,从视网膜通过网膜下丘脑束接受由光诱导的电冲动,最后把这些冲动传送到松果体,在此转化为激素信号。周期>24小时的节律信号即**超昼夜节律**(infradian rhythm),包括月亮的重力影响,月经周期即出于此。

很多因素都能影响昼夜节律和亚昼夜节律,最重要的因素之一即睡眠与清醒周期。GH、TSH、泌乳素、ACTH和青春期LH分泌,与睡眠-清醒周期的联系都比明暗周期更为密切。它们都是在入睡后分泌增多,到达高峰。皮质醇和ACTH的深刻昼夜变异,常用作该系统正常与否的测试指标。如由于内源性抑制或饮酒过多以及Cushing病时的自主性ACTH分泌过多等情况,可因CRH调节失常而使昼夜节律

丧失。皮质醇昼夜节律丧失已被用作 Cushing 综合征的诊断试验。

儿童由青春期进入成年期,促性腺激素分泌出现引人关注的改变。在青春早期,夜间睡眠期间波动幅度增加,特别是 LH,但至成年期这种夜间增长现象即不复有。而神经性厌食病人,促性腺激素分泌又常恢复到青春期形式,只有到体重增加时这种分泌形式才会消失。这种现象提示人体组成可能以某种方式影响促性腺激素的脉冲式分泌调节。实际上,在身体组分百分数中,脂肪被认为是提示青春期开始的重要因素。近来研究提示消脂素(leptin)是反映身体组分改变的信号。

内分泌节律似乎是一种帮助动物适应环境的相对原始的组合影响。与明暗周期和睡眠同步节律以及与季节同步的超昼夜节律,在种系发生上是出现很早的。但由于人类已能改变明暗周期,因此与外界改变的联系已较小。这种调适已对这些节律产生了一些新的时代问题;如由于喷气式飞机长途高速旅行带来的时差(jet lag),即跨越几个时区时生理节律的迅速再同步问题。由于不是所有生理节律都以同样速度恢复同步,有些与时差有关的定向障碍(disorientation)和其他症状,可能是由于人体各种生理节律相互间和对明暗周期的时相关系紊乱所致。

## 神经内分泌病

## 下丘脑疾病

累及下丘脑的疾病,可能局限于下丘脑,也可能是更广泛的中枢神经系统如神经结节病(神经肉样瘤病)(neurosarcoidosis)的一部分,还可能是间接方式波及的,如因脑积水所致(表 235-1)。此外,在一些精神病和系统性疾病时,还可因下丘脑调节功能失常而发生激素改变。

**表 235-1**

下丘脑病因

**新生儿**

脑室内出血
细菌性脑膜炎
肿瘤:神经胶质瘤,血管瘤
外伤
脑积水,积水性无脑,核黄疸

**1 月至 2 岁**

先天性胚胎发育障碍:胼胝体发育不良,腭裂
先天性病变:孤立性激素和受体突变,联合性垂体激素缺乏(Pit-1,Prop-1),Laurence-Moon(Bardet-Biedl)综合征,Prader-Labhart-Willi 综合征
肿瘤:神经胶质瘤,特别是视神经胶质瘤,血管瘤
浸润性病变:Langerhans 组织细胞增多症,脑膜炎
脑积水

**2~10 岁**

与中线脑缺损有关的疾病:胼胝体发育不良
先天性病变:孤立性激素和受体突变,联合性垂体激素缺乏(Pit-1,Prop-1),Laurence-Moon(Bardet-Biedl)综合征,Prader-Labhart-Willi 综合征,尿崩症等
肿瘤:颅咽管瘤,神经胶质瘤,无性细胞瘤,错构瘤,白血病,神经节瘤,室管膜瘤,成神经管细胞瘤
浸润性病变:Langerhans 组织细胞增多症,脑膜炎,结核,脑炎
照射:用于鼻咽癌,颅内肿瘤,白血病
功能性:社会心理性剥夺症

**10~25 岁**

先天性病变:Kallmann 综合征,促性腺激素释放激素受体缺失
肿瘤:颅咽管瘤,垂体瘤,神经胶质瘤,错构瘤,无性细胞瘤,皮样囊肿,脂肪瘤,成神经细胞瘤
外伤:蛛网膜下腔出血,动脉瘤,动静脉畸形
浸润性病变:Langerhans 组织细胞增多症,结节病,结核,脑膜炎,脑炎,白血病
慢性脑积水或颅内压增高
功能性:促性腺激素缺乏性性腺功能减退伴随的体重减轻,运动

**25~50 岁**

肿瘤:垂体瘤,脑膜瘤,颅咽管瘤,Rathke 裂囊肿,神经胶质瘤,淋巴瘤,血管瘤,胶样囊肿,室管膜瘤
浸润性病变:结节病,Langerhans 组织细胞增多症,结核,病毒性脑炎
蛛网膜下腔出血,动脉瘤,动静脉畸形
照射:用于垂体腺瘤,鼻咽癌,颅内肿瘤
营养性:Wernike 病
功能性:促性腺激素缺乏性性腺功能减退伴随的体重减轻,运动

**50 岁以上**

肿瘤:垂体瘤,脑膜瘤,颅咽管瘤,肉瘤,成胶质细胞瘤,淋巴瘤,胶样囊肿,室管膜瘤
血管性:梗死,蛛网膜下腔出血,垂体卒中,动脉瘤
照射:用于垂体腺瘤,鼻咽癌,颅内肿瘤
浸润性病变:脑炎,结节病,脑膜炎
营养性:Wernicke 病

仿 Plum F,Van Uitert R:Non-endocrine diseases of the hypothalamus. In Reichlin S,Baldessarini RJ,Martin JB (eds):The Hypothalamus. New York,Raven Press,1978,p 415.

含有各种促垂体因子的轴突投向正中隆起,集中在下丘脑的基底部。因此位于此最终共同通道的损害,可使某些甚至所有垂体激素分泌明显减少,只有泌乳素例外,它可因多巴胺强烈抑制的消失而增加。还可能发生尿崩症。下丘脑的其他功能如体温调节、进食、血压等则较分散。

下丘脑功能失常所致症状,与损害大小即下丘脑受累面积以及损害增长速率等有关。生长缓慢的损害,常引起的是激素调节失常问题,而不致发生剧烈症状。但生长徐缓的大损害,也能引起比较急性的问题,如果稍有增长即可使残件分泌血管紧张素或ACTH消失,或使中脑水管(aqueduct of Sylvius)完全闭塞造成脑积水的话。

检查下丘脑损害的最佳方法是以钆(gadolinium)增强的磁共振成像(MRI),但静脉注射造影剂CT扫描效果亦佳。正规视野检查能确定下丘脑损害对视神经和视交叉的侵蚀,包括垂体瘤向鞍上的发展。细致测试下丘脑-垂体功能,对下丘脑功能障碍的发现敏感性极高。

## 先天性胚胎病变

累及下丘脑的最常见胚胎病变是中线裂缺综合征(midline cleft syndrome),可使中线结构特别是视束和嗅束、透明隔、胼胝体、前连合、下丘脑和垂体等处发生不同程度缺陷。中线裂缺病人临床表现轻重不一,自独眼(cyclopia)至唇裂(cleft lip),自个别下丘脑激素缺失至全垂体功能减退不等。透明隔缺失合并视神经发育不良,即**中隔-视神经发育不良**(septo-optic dysplasia),伴有下丘脑及其他间脑异常。有些中隔-视神经发育不良和下丘脑性垂体功能减退病人出现性早熟(sexual precocity),也许是由于缺乏下丘脑其他部位的抑制性影响,而GnRH生成机构仍属完好所致。极轻度中线裂缺的儿童,虽仅见唇裂、腭裂之类缺陷,但发生GH及其他垂体激素缺乏的风险常明显增高。近来对"特发性"GH缺乏病人的MRI研究显示有漏斗部(infundibulum)缺失者几达50%。

引起这些发育缺陷的突变是当前科研的热点。已发现的一种可能突变是发生在*Hesxl*基因(亦作*Rpx*,属颅咽囊同源框〈Rathke's pouch homeobox〉),为成对样同源框基因类中的一员,表达于口腔外胚层的增厚层,由此发生Rathke囊。人类*Hesxl*基因中有一位点处的C→T取代,已发现在一个宗族中引起胼胝体发育不良和全垂体功能减退(panhypopituitarism)。在Rathke囊胚胎发育期间,还已报道很多其他转录因子依序表达,它们在正常垂体细胞系的最后发生中,都有重要作用。另两个同源框转录因子基因也有突变发现,即*Pit-1*和*Prop-1*,前者可使促生长素细胞(somatotrophs),泌乳素细胞(lactotrophs),促甲状腺素细胞(thyrotrophs)等发育不良,后者除以上细胞群外,还使促性腺素细胞(gonadotrophs)发育不良(第237章)。联合性垂体激素缺乏每8000名出生婴儿中约有1例,约10%有亲属受累;这些病例中,半数以上都是*Pit-1*或*Prop-1*缺乏引起的。

Kallmann综合征为一以嗅觉缺失或减退及促性腺激素不足性性腺功能减退(hypogonadotropic hypogonadism)为特征的病变,根据嗅觉缺失和促性腺激素水平低下作出诊断,MRI可见嗅球缺失或发育不良。X连锁型Kallmann综合征是由于基因缺陷(*KAL*)致有一种蛋白功能缺失,而该蛋白是胚胎时促使GnRH生成神经元自嗅基板(olfactory placode)迁移至下丘脑,嗅神经迁移至嗅球的。患者垂体一般正常,脉冲式GnRH治疗或促性腺激素治疗,可恢复生精及正常性腺功能。有些病人可能还有其他神经性异常,包括小脑性共济失调、神经性耳聋、色盲、唇裂和腭裂、精神发育不全(mental retardation)、渴觉失常等。

## 肿瘤

累及下丘脑的最常见肿瘤是向鞍上发展明显的**垂体腺瘤**(pituitary adenoma)。引起程度不一的垂体功能减退、尿崩症和高泌乳素血症,原因为正常垂体受压,但更常见的则是侵害垂体柄和下丘脑中基部。证明垂体功能减退系垂体受压所致的证据,包括血清泌乳素水平低下和TSH对TRH的应答缺失。这类病人的垂体功能一般是不能由治疗取得改善的。但泌乳素水平正常或增高的病人,治疗后垂体功能常能恢复。

**颅咽管瘤**(craniopharyngioma)是侵害下丘脑的次常见肿瘤,显微镜下颅咽管瘤是由囊肿和复层鳞状上皮构成的;囊肿液常甚稠厚而发黑,内容常钙化,系由Rathke囊残余发生。另一与此关系密切而较少见的损害是**Rathke裂囊肿**(cleft cyst),发生在前叶和残余中间叶之间的空间,内衬立方而非鳞状上皮,囊液常为白色黏液。颅咽管瘤可能很难完全摘除,术后应作放疗以减少复发。Rathke裂囊肿复发较少。颅咽管瘤以儿童时期发生最为常见,但亦可迟至成年甚至

老年。一般是因质块效应而引起关注的,包括头痛、呕吐、视力障碍、癫痫发作、垂体功能减退、多尿等。有些病人出现溢乳、闭经和高泌乳素血症,以及提示泌乳素瘤的症候。细致内分泌检查50%~75%病人有不同程度垂体功能减退,25%~50%病例血中泌乳素水平轻度增高。手术切除颅咽管瘤,常使垂体功能更为恶化,并常因垂体柄切断而发生完全性全垂体功能减退和尿崩症,还可能使下丘脑调节渴觉、体温和进食的中枢受到损伤。照射也有帮助,特别是对儿童。

**鞍上无性细胞瘤**(suprasellar dysgerminoma)起于胎生期迁入CNS的原始生殖细胞(primitive germ cells),组织结构与性腺的生殖细胞瘤相同。最常见于儿童,患儿可因垂体功能减退而使生长减慢,还可引起尿崩症及视力症状。半数以上病人血中泌乳素水平增高,约10%病例可因肿瘤产生的绒膜促性腺激素而发生性早熟。与颅咽管瘤不同,这些肿瘤对放射皆极敏感,故以放射治疗为佳。

**下丘脑错构瘤**(hypothalamic hamartoma)是下丘脑神经元的结节性生长物,瘤柄在灰结节(tuber cinereum)与乳头体(mamillary bodies)之间与下丘脑相连,并向基底池(脚间池)(basal cistern)延伸。随机尸检中,约20%有无症状性错构瘤,偶可增大,压迫邻近组织而使下丘脑功能受到影响。垂体前叶有一种由类似组织构成的变异型错构瘤,但与下丘脑无神经性联系,称为迷芽瘤(choristoma)即神经节细胞瘤(gangliocytoma)。这些神经元肿瘤在内分泌学上特别引人关注的原因是:它们能产生脑下垂体激素。已有很多发生性早熟的报道,即由于患儿错构瘤能产生GnRH。手术治疗已有成功报道;长效GnRH拮抗剂亦有效验,但它只能抑制促性腺激素的分泌,而对肿瘤本身则无能为力。GnRH类似物的内科治疗可能是最佳选择,因为错构瘤如未因质块效应而引起其他问题,手术即非根治性甚至可能发生致命性后果。有些神经节细胞瘤已发现能产生GHRH,发生肢端肥大或CRH及Cushing综合征。

鞍上区的其他肿瘤和占位性损害还有蛛网膜囊肿(arachnoid cysts)、脑膜瘤(meningiomas)、神经胶质瘤(gliomas)、脊索瘤(chordomas)、漏斗瘤(infundibulomas)、胆脂瘤(cholesteatomas)、神经纤维瘤、脂瘤和转移癌(主要来自乳腺和肺)等。任何这类损害都可有不同程度的垂体功能减退、尿崩症和高泌乳素血症等表现,手术治疗常使激素缺失更为加剧,还可造成下丘脑的其他损伤。

## 炎症性病变

临床检查**结节病**患者中有CNS受累者约1%~5%,尸检统计为16%。但孤立性CNS结节病则极罕见。结节病如侵入CNS,下丘脑受累者约10%~20%。结节性肉芽肿可以侵害下丘脑、垂体柄或垂体,可为浸润性,亦可以肿块性损害出现。少数结节性肉芽肿可以鞍内扩张性肿块出现,有如垂体肿瘤。最常见的内分泌改变是不同程度的垂体功能减退、尿崩症和高泌乳素血症。结节病侵害下丘脑继发肥胖者亦有报道。孤立性CNS结节病,诊断可极困难。检查脑脊液常见蛋白水平增高、葡萄糖减低、细胞增多以及血管紧张素转化酶水平的不同程度增高。但一般仍需活检。虽有报道皮质激素治疗至少可使渴觉部分恢复,但对垂体前叶激素缺失一般皆无效验。

**Langerhans组织细胞增多症**(histiocytosis)即下丘脑嗜酸性肉芽肿浸润,能引起尿崩症、垂体功能不同程度减低和高泌乳素血症。这是儿童发生尿崩症的最常见病因。浸润一般是以垂体柄增厚出现,但亦可表现为下丘脑或垂体的肿块性损害。颌骨或乳突处可能有溶骨性损害,故原因不明性鞍上肿块及尿崩症,颌骨放射线影像不失为一重要诊断途径。治疗为局部手术、局灶性照射、大剂量皮质激素和烷化剂化疗等。

## 血管病

动脉瘤扩张可以下丘脑-垂体区的肿块性损害出现,并能引起垂体功能减退和视野缺损。手术前显然必须作出区别。但肿瘤亦可与动脉瘤偕发,需由周密的MRI影像检查识别。血管梗塞所致下丘脑病变则极罕见。

## 外伤

头部外伤能引起由孤立性ACTH缺乏至全垂体功能减退及尿崩症等不同程度缺陷。伤后最初72小时内,血中GH、LH、ACTH、TSH和泌乳素等实际是增高的,也许是急性释出所致。此后即趋下降,要么恢复正常,要么发生垂体功能减退。死于头部外伤的病例,16%发现垂体前叶梗死,34%后叶出血,下丘脑出

血或梗死者 42%。室旁和视上核以及正中隆起等处,最易发生微观出血,故全垂体功能减退合并尿崩症的发生率甚高。额部损伤时,脑可向后闪避,但垂体则否,故垂体柄可致撕脱,门血管断裂。头部外伤病人,大多都有高泌乳素血症,这也从临床证实下丘脑或垂体柄为主要损伤部位。

### 放射

颅内肿瘤的全脑照射,常引起下丘脑功能改变,表现为内分泌紊乱和行为异常。最常见的内分泌异常 是高泌乳素血症,但垂体功能减退亦常发生。直接针对下丘脑区的放疗,如位于该区的肿瘤和颅咽管癌时,垂体功能减退发生更多。由于垂体功能丧失的发生率极高,因此凡从事垂体及下丘脑区照射的病人,都应严密监护,一旦发生这些缺陷,亦可及时发现。

## 下丘脑疾病对垂体功能的影响

下丘脑疾病能引起不同程度的垂体功能亢进或减退。虽然严重病变时可使某些激素发生绝对缺乏,但病变较轻时,则可能表现为反馈环和反馈时机的隐匿改变,如因月经周期所需信号组合的丧失而致"下丘脑性"闭经("hypothalamic" amenorrhea)等。还可能与下丘脑缺陷有关。下丘脑功能失常时相当常见的高泌乳素血症,就能引起促性腺激素不足性性腺功能减退,但如泌乳素水平降到正常,性腺功能亦可恢复。很多病例 MRI 检查未见有何组织结构改变,当系神经递质调节改变所致功能性缺陷。

### 生长激素

生长激素(GH)正常分泌缺失,是下丘脑组织结构性病变时最常见的表现。遗传性特发性 GH 缺乏是包括下丘脑和垂体缺陷的杂合性病变,常因生长障碍而于 1 ~ 3 岁间作出诊断。特发性 GH 缺乏病人中,约 5% ~ 30% 有一亲属受累,故其缺陷可能有一遗传基础。如有一种以常染色体显性遗传方式出现的完全性 GH 缺乏,已发现与 GH 基因缺陷有关。约 3/4病例对外源性 GH 仍能作出正常 GH 应答,提示缺陷可能是下丘脑调节失常所致。GHRH 基因缺陷虽尚未见到,但有一种罕见类型的 GH 缺乏,已发现是 GHRH 受体突变引起的。前已指出,约半数特发性 GH 缺乏患儿,有中线裂口缺陷,故检查时应将 MRI 扫描列为常规项目。

有一种由于父母照料和关爱不足而致的可逆性特发性 GH 缺乏,被称为情感缺失综合征(emotional deprivation syndrome)即心理社会性侏儒(psychosocia dwarfism)。这样的孩子只要恢复正常的人际环境,GH 分泌和生长即能恢复正常。据认为,GH 调节失常是由于 GHRH 和生长抑素正常分泌所需神经递质平衡的心因性紊乱。其他系统性疾病如炎症性肠病常甚隐匿,亦可使 GH 分泌和生长减低;治疗系统性疾病,亦可使生长失常获得矫治。儿童和成人 GH 缺乏的治疗见第 237 章。

### 促性腺激素

#### 促性腺激素不足性性腺功能减退

此组病变的主要缺陷估计涉及 GnRH 分泌问题,由此引起垂体促性腺激素分泌和性腺功能障碍。引起这些情况的病变可能是原发性的即遗传性缺陷,也可能是获得性的。由于发病时间的不同,可能表现为青春期迟延、青春期发育中断、成人性腺功能丧失等。引起这些病变的损害,还可造成其他激素的缺失,也可能只是孤立性 GnRH 缺失。下丘脑组织损害所致促性腺激素分泌缺失,是仅次于 GH 缺乏而居第二位的最常见缺陷。但这些缺陷中有相当一部分是由于高泌乳素血症,只要此症得以矫治,就可恢复。有些病例的缺陷是特发性的。尚未发现 GnRH 基因缺陷,但 GnRH 受体是有突变发生的。

青春期前发生的损害,可使青春期缺失,或使青春发育未臻完全,如果缺陷尚非完全性的话。如病变只限 GnRH 和促性腺激素,则此前生长、发育仍可正常,但青春期的生长突增(growth spurt)则将丧失。约半数 GnRH 缺乏患者睾丸未降,也许是由于胚胎发育期促性腺激素缺失所致。造成青春期前 GnRH 缺乏的最常见先天性损害是 Kallmann 综合征,约见于 50% 男性和 37% 女性的孤立性促性腺激素缺乏患者。特发性 GnRH 缺乏病人中,GnRH 基因似仍正常。但间接测定 GnRH 分泌功能,发现波动幅度及频度仍有改变。青春期前如发生高泌乳素血症,亦可阻止青春期的到来,应注意追溯病因。

GnRH 缺乏病人的理想治疗是以轻便泵皮下补偿 GnRH 2 小时 1 次。此举可使 LH 和 FSH 水平迅速增高,睾酮水平增达正常,精子生成亦趋正常。妇

女亦可按此处置,80%患者皆可恢复排卵周期。这样的治疗效果,也说明原先设想的主要缺陷为GnRH分泌缺陷是正确的。男子应用外源性促性腺激素每周3次,可以收到同样效果。但单用睾酮,虽能取得适当男性化(androgenization),但不能使睾丸增大,也不能产生精子。

原来GnRH分泌正常的成人,以后丧失分泌此素功能,可能由于下丘脑的组织结构性损害如肿瘤,或为未发现损害的功能性改变,或为高泌乳素血症所致。这类病人皆应由CT或MRI除外组织结构性改变。功能性促性腺激素不足性性腺功能减退大多(不是所有)见于妇女,最常见病因是体重减轻、运动过度、精神性应激和系统性疾病。有些病人的运动虽使体内脂肪丧失,但在总体重上并未发现有何改变,现在还不清楚性腺功能减退是直接与体内脂肪丧失有关,还是运动本身所致。但对这类病人所作促性腺激素脉冲式分泌的研究发现:分泌的脉冲式已不存在。注射GnRH的促性腺激素释出应答一般仍为正常。增加体重、停止运动,可使性腺功能恢复正常。青春期后发生的高泌乳素血症,也会减少GnRH以及LH和FSH的脉冲式分泌,女子可致排卵停止和月经稀少/闭经,男子可致阳痿和不育。

如有可能,治疗应针对内在具体病因,如适度增加体重,限制运动等。对特发性功能性促性腺功能不足性闭经,治疗目的有二:(1)恢复正常雌激素状态,改善健康状况,防止骨质疏松;(2)促使排卵以利生育。前者一般可由周期性雌激素孕酮治疗取得,后者则可能须以氯米芬(clomipher)、GnRH或促性腺激素治疗。

### 下丘脑性性腺功能亢进(性早熟)

性早熟(precocious puberty)是指青春期提前,女孩早于8岁,男孩早于9岁,进入青春期。"假性"(pseudo)性早熟则是外周性(性腺或肾上腺)病因引起的。中枢性、"真性"即GnRH依赖性性早熟的特征是:激素改变与正常青春期发生的情况相似,即LH脉冲式释出增加,促性腺激素对GnRH的应答提高,性激素分泌增多。因此GnRH依赖性性早熟是由不同损害引起的GnRH脉冲发生器的提早活化,也可能是特发性的。中枢性性早熟发生在男孩的,不到1/4,他们常潜有更严重的内在病变。中枢性GnRH依赖性性早熟的男孩,38%系下丘脑错构瘤所致,其他CNS损害约31%,家族性病变约23%,特发性者仅占8%。但女孩情况则与此迥异,她们中间,由下丘脑错构瘤所致者只占15%,其他CNS损害14%,McCune-Albright综合征(多骨纤维结构不良〈polyostotic fibrous dysplasia〉)约6%,而特发性者足有65%。鞍上或松果区无性细胞瘤(dysgerminomas)能产生绒膜促性腺激素,对性腺功能的激发作用有如LH。这类肿瘤一般是使性激素生成增多,但不会引起排卵。

治疗中枢性GnRH依赖性性早熟,可切除肿瘤,或以长效GnRH类似物进行药物治疗。后者能抑制促性腺激素和性激素水平,多数病人经此治疗,皆可使第二性征稳定甚至消退,生长和骨成熟放慢。到达正常青春期即可停药,此时性激素水平又趋增高,第二性征再次发育,增长加速,正规月经亦可自行出现。GnRH类似物治疗未效者,可用甲羟孕酮醋酸酯(安宫黄体酮)(medroxyprogesterone)或睾内酯(testolactone)(芳香酶抑制剂)。

## 泌乳素

### 下丘脑性高泌乳素血症

以上所述各种下丘脑结构性或浸润性损害,皆可使到达泌乳细胞(lactotrophs)的多巴胺量减少,从而发生轻度高泌乳素血症。但由这些损害引起的泌乳素水平增高,很少超逾150 ng/mL,一般皆在100 ng/mL以下。而在空泡蝶鞍综合征(empty-sella syndrome)时,泌乳素亦可有类似增高。由于治疗上大相径庭,故垂体非分泌性腺瘤鞍上广泛扩展致使泌乳素水平增达此范围,与分泌泌乳素腺瘤的鉴别,极为重要,后者如长到这样大小,泌乳素水平一般会高出5~50倍。还有很多药物,也能引起高泌乳素血症,主要是由于干扰中枢性儿茶酚胺(特别是多巴胺)所致(表235-2)。

治疗一般皆应着眼于内在病因。但高泌乳素血症本身亦可影响性腺功能,故应以多巴胺激动剂减低泌乳素水平。这类病人的泌乳素水平一般皆能迅速下降。但性腺功能则不能自动恢复,因为下丘脑的原发损害也可能会直接干扰GnRH的释出。此时多巴胺激动剂和性激素替代疗法可能皆属必要。亲精神药物可使泌乳素水平增高,如不能停用,虽可用多巴胺激动剂,但可能使精神病更为加剧。这类病例以及其他已不存在生育问题的病人,周期性雌激素/孕激素替代疗法,则是安全可行的。

**表 235-2**

**高泌乳素血症病因**

| 垂体病变 | 其他 |
|---|---|
| 泌乳素瘤 | 妊娠 |
| 肢端肥大症 | 甲状腺功能减退 |
| 空泡蝶鞍综合征 | 慢性肾衰竭 |
| 淋巴细胞性垂体炎 | 肝硬化 |
| Cushing 病 | 假孕 |
| 垂体柄切断 | 肾上腺功能减退 |
| | 特发性 |
| **下丘脑病变** | **药物性** |
| 颅咽管瘤 | 吩噻嗪类 |
| 脑膜瘤 | 氟哌啶醇 |
| 无性细胞瘤 | 单胺氧化酶抑制剂 |
| 非分泌性垂体腺瘤 | 三环抗抑郁剂 |
| 其他肿瘤 | 利血平 |
| 结节病 | 甲基多巴 |
| 嗜酸性粒细胞性肉芽肿 | 甲氧氯普胺 |
| 中枢神经系统照射 | 阿莫沙平 |
| 血管性 | 可卡因 |
| **神经病因性** | 维拉帕米 |
| 胸壁损害 | 氟西汀 |
| 脊髓损害 | 蛋白酶抑制剂 |
| 乳腺刺激 | |

仿 Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001, 30: 585 - 610.

### 特发性高泌乳素血症

特发性高泌乳素血症由排除法诊断。此病的泌乳素水平一般 < 100 ng/mL。患者的垂体或下丘脑小肿瘤，可能是现有影像技术不能察觉的，但经过多年监护，以后肿瘤终能窥悉者亦极罕见。特发性高泌乳素血症亦可引起闭经、溢乳、阳痿、不育和性欲丧失，与其他病因性高泌乳素血症完全相同，故特发性高泌乳素血症可能也是需要治疗的。由于雌激素缺乏，还可能过早发生骨质疏松。对此唯一可能施加的治疗是应用溴隐亭或其他多巴胺激动剂，成功率在 90% 以上。亦可作周期性雌激素/孕酮替代疗法，但此法治疗不能恢复生育力。

### 促甲状腺素(TSH)

**下丘脑性甲状腺功能减退**(hypothalamic hypothyroidism)即所谓三发性甲状腺功能减退(tertiary hypothyroidism)，患者因中枢性损害影响 TRH 分泌，一般尚伴有其他激素的缺失。此症发生率远少于下丘脑性 GH 和促性腺激素缺乏。尚未检测到 TRH 基因缺陷。但 TRH 受体突变所致甲状腺功能减退则有一例报道。患者的 TSH 水平一般正常甚至稍见增高，对 TRH 的应答发生较迟，高峰需待 60 ~ 120 分钟，而非正常的 20 ~ 30 分钟。患者的 TSH 生物学活性也低于正常，而且由于 TRH 缺乏，糖基化失常，与 TSH 受体的结合也较差。治疗为应用 L - 甲状腺素。

### 促肾上腺皮质激素(ACTH)

由于下丘脑损害所致**下丘脑 ACTH 缺乏**甚为罕见。患者可伴有其他激素缺失，但亦可以孤立性缺乏出现。如无 CNS 病变，亦无外伤史，孤立性 ACTH 缺乏大多似为垂体的自身免疫性病变所致。但由下丘脑病变所致者，ACTH 基础水平甚低，注射 CRH 后的 ACTH 释放反应可能经久而剧烈，很像 TRH 激起的 TSH 释放反应。最佳测试方法仍为对低血糖与 CRH 的 ACTH 反应进行比较，前者显然是由下丘脑介导的，ACTH 应答低下，而下丘脑性 CRH 缺乏病人，大多对 TRH 反应增强而推迟。治疗可用糖皮质激素，盐皮质激素则无必要。

脓毒症(可能还有其他重病)患者中，约 10% ~ 20% 发生暂时性 ACTH 缺乏。皮质醇水平极低者，糖皮质激素治疗似能使死亡率减低，但尚缺少对照研究。脓毒症消失后，多数病例的下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴仍可恢复。

### 血管紧张素

视上核和室旁核以及下丘脑中侧部通达垂体后叶含加压素神经纤维通路(第 238 章)的破坏性损害，都能引起尿崩症。刺激性损害能使血管紧张素释放失去调控，从而引起抗利尿激素(血管紧张素)分泌失当综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone 〈vasopressin〉 secretion)。

## 下丘脑病对其他神经代谢功能的影响

除了垂体前/后叶外，还有一些影响内环境稳定的功能，至少部分是由下丘脑调节的，包括体温调控、行为、意识状态、记忆、睡眠、进食、糖代谢等。

## 进食改变

非肥胖者的体重在多种因素综合影响下是保持相对稳定的,包括营养素摄入和能量付出,这些功能也有激素、环境和遗传因素的影响。像激素分泌的调节一样,食物摄入的调节,从理念上也可看作是围绕“调定点”(set point)进行的进食与能量消耗的调节,而调定点又可因体重、体内脂肪总量和去脂体重(lean body mass)而异。主要调节系统涉及脂肪细胞对激素消脂素(leptin)的产生,此素与下丘脑消脂素受体结合,而对进食及能量消耗起负反馈作用,此外还与其他很多肽激素有关(第233章)。下丘脑中还有一些区域与能量平衡的调节有关。

### 下丘脑性肥胖

下丘脑中基部破坏,有时因抑制饱食感(satiety)进食过多而致下丘脑性肥胖。贪食(hyperphagia)是由于起于室旁核通过下丘脑中基部的去甲肾上腺素能纤维受到破坏。这类损害所在部位,还常引起垂体功能减退和尿崩症。很多以肥胖为主要特征的罕见综合征,也被设想是下丘脑病因,其中最常见的是Prader-Willi综合征,每25 000名出生婴儿中约有1例,表现为肌张力减退、肥胖、身材矮小、智力缺陷、性腺功能减退和手、足偏小。Prader-Willi综合征时,约70%病例父本染色体(15号染色体)有一缺失(15q11-q13)。作过尸检研究的少数病例,下丘脑未见相关损害。其他如Laurence-Moon-Biedl-Bardet综合征、Alstrom-Hallgren综合征等,下丘脑亦未发现特异性损害。

### 下丘脑性厌食

下丘脑外侧损害,使通过该区的黑质纹状体多巴胺能纤维受到破坏,可使进食减少,外周去甲肾上腺素流通及代谢率皆有增高。此征极为罕见,也许是由于须为双侧性损害。神经性厌食症时的激素改变似皆为体重减轻所致,尚未发现原发性下丘脑病所致此综合征。

## 血糖增高

作为全身应激反应而被激活的下丘脑,释出GH、泌乳素和ACTH,这些对胰岛素而言都是反调节激素(counterregulatory hormones),促使脂肪分解、糖原异生和胰岛素抵抗的发生,故可导致血糖增高。更重要的是,急性应激反应时,这种下丘脑反应会使交感神经活化,释出儿茶酚胺,抑制胰岛素释出,刺激糖原分解。在外伤、卒中及感染等急性下丘脑损伤的罕见情况下,血糖剧烈增高,其增高情况有如针刺动物第4脑室时的高血糖反应,此即Claude Bernard所称“穿刺”糖尿病(piqûre diabetes)。

## 体温调节

下丘脑前部和视前区有对温度敏感的神经元,能对体内温度改变作出反应,引起某些体温调节反应,以恢复合物温的稳定。散热措施包括皮肤血管扩张、出汗、喘息、行为改变(以图改变环境)等。增加体热的措施则有提高代谢产热、寒战、皮肤血管收缩和类似行为改变等。人类提高代谢产热率,主要是通过交感性激活取得的。内生性致热原(endogenous pyrogens)和改变温度调节的药物,都能影响对体温敏感的神经元,以及来自皮肤和脊髓的温度感受器输入的信号。

曾有少数病例报道,患者因下丘脑前部损害不能由寒战和血管收缩产热而致体温持续过低,但散热和体温调定点下调功能仍保持完好。还有些病例报道,患者因突发出汗、血管舒张和深部体温下降而出现持续数分钟至数日的阵发性体温过低,都已有相关损害发现,如肿瘤、胼胝体发育不良等。其中有些病例还有其他下丘脑功能失常征象,如尿崩症、性腺功能减退、性早熟等。

发热作为下丘脑病的症候虽不常见,但下丘脑前区损伤及出血时,亦有发热报道。这样的发热很少持续2周以上。下丘脑功能失常所致阵发性体温增高(paroxysmal hyperthermia)亦有报道。有些阵发性体温过低和体温过高,抗惊厥剂治疗有效,提示影响体温的神经元冲动,与惊厥发作相似。

外界温度改变时,不能通过散热或产热以保持体温稳定,即为变温现象(poikilothermy),见于下丘脑后区和间脑嘴端双侧性损害时,体温调节的神经传出,是在此最终整合的。有此情况的病人,并不因体温改变而有何不适,也不感到有何问题,故可因外界温度的不同,经历危及生命的体温过高或过低。婴儿正常即有变温性,老人亦常有之。

## 推荐阅读

Beranova M, Oliveira LMB, Bédécarrats GY, et al. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1580 – 1588.

特发性促性腺激素不足性性腺功能减退时促性腺激素释放激素(GnRH)受体突变的发生率、表型范围和遗传方式。本文的病例分析证明通过新的分子诊断法,可以阐明 GnRH 受体所致促性腺激素不足性性腺功能减退的确切突变。

Buller KM. Neuroimmune responses: Reciprocal connections between the hypothalamus and the brainstem. Stress, 2003, 6:11 – 17.

神经免疫反应与下丘脑及脑干的互联。本文证明脑干通路可能是很重要的。

De kretzer DM, Meinhardt A, Methan T, et al. The roles of inhibin and related peptides in gonadal function. Mol Cell Endocrinol 2000;161:43 – 46.

抑制素和相关肽类在性腺功能中的作用。复习抑制素、活化素(activin)和滤泡抑素(follistatin)等及其在下丘脑 – 垂体 – 性腺轴中的相互作用。

Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30: 695 – 728.

复习下丘脑-垂体-肾上腺轴、应激和免疫系统间各种相互作用,包括可能发生的治疗效应。

Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: Clinical, endocrinological, and radiological features, and response to treatment. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:1370 – 1376.

成人 Langerhans 组织细胞增多症时的下丘脑 – 垂体改变,重点讨论此症的临床特征和治疗。

Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:585 – 610.

有关泌乳素分泌障碍的评述,包括当前对泌乳素分泌调节的认识、各种病因性高泌乳素血症和现有治疗选项等内容。

Mong JA, Krebs C, pfaff DW. Perspective: Micoarrays and differential display PCR—tools for studying transcript levels of genes in neuroendocrine systems. Endocrinology, 2002, 143:2002 – 2006.

讨论神经内分泌系统中基因转录水平可能具有的诊断意义。

Warren MP, Fried JL. Hypothalamic amenorrhea: The effects of environmental stresses on the reproductive system—a central effect on the central nervous system. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001, 30:611 – 629.

复习下丘脑性闭经的各种可逆性病因,如消瘦,剧烈体力锻炼,应激反应等。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,于璐,胡镇球 校)

# 第236章
# 时间生物学(昼夜节律)

Anthony L. Gotter
Steven M. Reppert

大多数生理活动(包括高级脑功能)在一天24小时中都有周期性改变,接受由遗传决定的昼夜时钟的调节。每天休息-活动、睡眠-觉醒和饥饿-饱满等周期的发生,就是这种内源性时钟的最明显表现。昼夜节律(circadian rhythms)普遍存在的特征,说明它是正确分析诊断参数时(如激素水平和体温的日常变动)必须考虑到的。不仅如此,了解一天中最易发病的时间,也能帮助医生预料易感性(susceptibility)增加的时候。如心排出量(cardiac output)和血压在清晨数小时中迅速增加,因此心肌梗死、室性心律失常和脑卒中在这个时段发生最多。还要强调指出的是:医生和护士的机敏度和工作效能也有昼夜差异,这也是安排工作时应该考虑到的。此外,有些药物的治疗效验也有昼夜节律,如癌症化疗药物和麻醉剂等。了解这些差异,在争取药物治疗的更好效果上也有重要意义。

## 解剖和分子机制

在观念上把昼夜定时系统分为以下3部分是很实用的,即:(1)生物钟本身;(2)与外界保持同步的时钟输入("带动");(3)表现为生理和行为时间改变的时钟输出(图236-1)。哺乳动物的昼夜主钟(master circadian clock)位于下丘脑前部的交叉上核(suprachiasmatic nuclei;SCN)。光是使昼夜时钟进入24小时制的外界主导刺激。视网膜感受光信号,主要经单突触视网膜下丘脑束(monosynaptic retinohypothalamic tract;RHT)传送至SCN。最后由SCN传出推动其他脑区和外周组织中从属振荡器(slave oscillators),从而建立生理活动和行为的昼夜节律。

有关昼夜时钟分子结构的认识,很多都是从小鼠研究中得到的。细胞内24小时振荡是时钟基因及其蛋白产物的反复互动造成的(图236-2)。白天的起始,是由两个转录因子CLOCK和BMQL 1配对,推动时段(*Period*)(*Per 1*,*2*,*3*)和隐色(*Chryptochrome*)(*Cry 1*,*2*)基因的表达。夜间由PER和CRY蛋白形成的PER:CRY复合体,则是其核转位(nuclear translocation)所必需的。CRY蛋白进入核内,即切断由CLOCK:BMAL 1介导的转录,与此同时,Bmal 1转录则被激活。BMAL 1增多即与CLOCK互动而使周期再建。翻译后机制如磷酸化和蛋白水解在把时间延迟化作分子振荡上有着重要作用。时钟的分子机制推动SCN神经元活动,最终调节输出节律。光被认为是通过改变*Per 1*和*Per 2*基因表达而带动分子钟的。

## 昼夜节律紊乱

由于昼夜节律调节睡眠-觉醒周期,而后者可能影响昼夜节律系统,因此要区分原发性昼夜节律紊乱

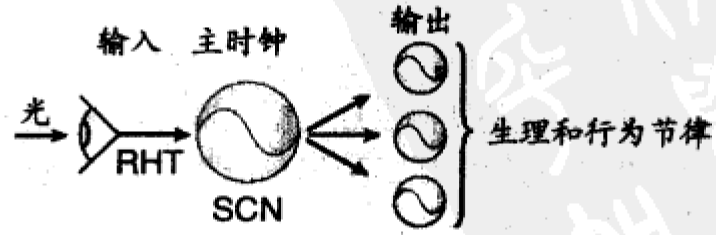



**图236-1** 昼夜定时系统。视网膜接受设定昼夜时钟的光信号,并经网膜下丘脑束(RHT)传送到交叉上核(SCN),最后由SCN调节局部从属振荡器,建立生理活动和行为的昼夜节律。

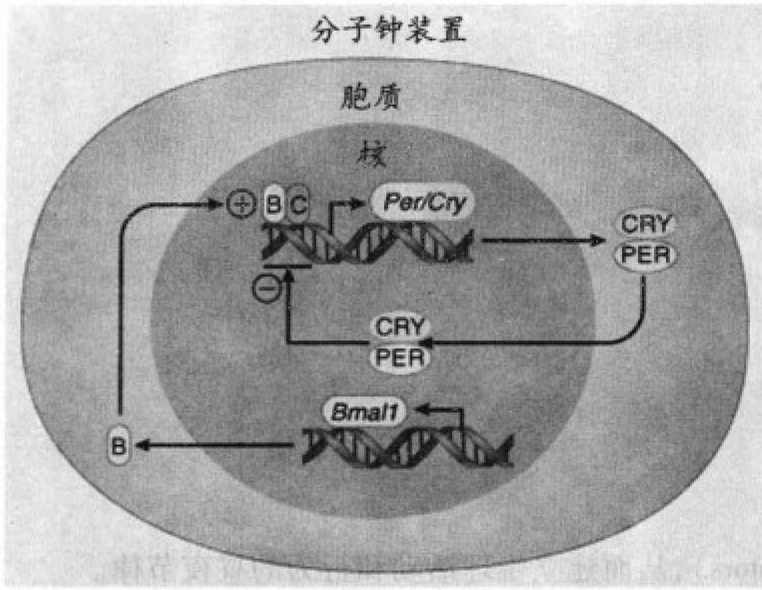



**图 236-2** 昼夜定时的分子基础。分子钟始于隐色(Cry)和周期(Per)基因表达的振荡,它是由 CLOCK(C)和 BMAL 1(B)杂二聚体(+)作用推动的。随着 CRY 和 PER 蛋白在胞质中的聚集,即配对并向核移动,在此 CRY 对 CLOCK:BMAL 1 介导的转录起负影响(-)。最后再由 BMAL 1 水平的增高而重建下一时钟周期。

和正常睡眠模式中断或睡眠状态加深常非易事。这类情况的实例如夜间癫痫发作,Alzheimer 病患者的夜间行走,睡眠性病变如呼吸暂停和发作性睡病(narcolepsy)(第 438 章)等。有些精神病如抑郁症、季节性情感障碍(seasonal affective iunesses),双相型障碍(bipolar illnesses)等,昼夜节律系统改变的病因作用很难肯定。

## 传入紊乱

这类病变可能由于传入途径的破坏,网膜破坏所致失明就是此型病变的最明显例证。这些人虽不能由光来建立昼夜节律的运行器(circadian pacemaker),但生物钟仍能以其固有周期长度(稍长于 24 小时)继续工作,不受环境的限制。这种障碍可以引起周期性失眠和类似喷气机时差(jet lag)的周期性症状(见后文)。有些盲人的缺陷是在丘脑或脑皮质区,没有这方面的症状,对外界明暗周期仍能作出正常反应,因为他们的 RHT 仍是完好的。

传入障碍也可能由于外界时间的异常改变,最为人熟知的就是喷气机时差反应,发生在跨越 3 个以上时区旅行时。症状包括睡眠中断,疲惫,胃肠不适,认知敏锐度减低,情绪改变等。经过数日调整,昼夜节律与新时区取得同步,症状即可消失。倒班制的夜班工人出现类似症状(约见于 25% 工人)也是不足为奇的,情况也与喷气机时差反应相似,最突出的表现是睡眠障碍。工作场地的常规照明设施还不足以调整昼夜节律机制,故可发生慢性症状。

## 生物钟障碍

肿瘤和变性损害(degenerative lesions)伤及 SCN,可使昼夜节律受到破坏。睡眠取向从早到晚的变动,这种多基因变异可能是时钟基因多态性造成的。清晨型和夜晚型的极端表现就是睡相提早综合征(advanced sleep-phase syndrome;ASPS)和睡相迟延综合征(delayed sleep-phase syndrome;DSPS)。患者的睡眠-清醒时间顽固难变,很难按学校和工作要求进行调整。SCN 生物钟遗传性障碍的最明显例证是一种家族型 ASPS。基因组连锁分析已在一个谱系中标定为常染色体显性遗传病,*Per 2* 基因突变使其生物钟运行功能发生改变。

## 治疗

有目的地应用亮光,是治疗因时差和倒班所致昼夜节律破坏的有效方法,有些 ASPS 和 DSPS 病人亦可以此来调节睡眠时间。但是光疗也不是都很实用,对盲人的昼夜节律紊乱就无治疗作用。安眠药如苯二氮草类(benzodiazepines)虽能减轻急性失眠,但用于昼夜节律紊乱的治疗则难符人意,因为它们的副作用也很明显。松果体激素褪黑素(melatonin)有轻度安眠作用和对昼夜节律的轻度相移(phase shift)作用,而副作用甚微(至少短期应用时如此)。实际上,褪黑素治疗喷气机时差和某些盲人同步化节律的建立是很有效的。今后,随着我们对昼夜时钟分子基础的认识的提高,还会有矫治和调整昼夜节律的新疗法推出。

## 推荐阅读

Cermakian N,Boivin DB. A molecular perspective of human circadian. rhythm disordes. Brain Res Brain Res Rev,2003,42:204 - 220.

人类昼夜节律紊乱的分子基础,复习时钟基因,并讨论它们是如何影响昼夜功能的。

Dijk D-J,Lockley SW. Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. J Appl physiol, 2002,92:852 - 862.

人类睡眠 - 觉醒调节和昼夜节律性的整合,讨论二者的内在联系。

Wijnen H,Boothroyd C,Young MW. Molecular genetics of timing in intrinsic circadian rhythm sleep disorders. Ann Med,2002,34:386 - 393.

复习昼夜节律关键基因及其影响睡眠/觉醒活动的方式。

(王贤才 译;王小磊,于璐 校)

# 第 237 章

# 垂体前叶

Mark E. Molitch

## 解剖和胚胎学

垂体(pituitary)是相对为小的腺体,位于脑底的蝶鞍(sella turcica),呈二叶型,重约0.6 g(范围0.4～0.6 g),女子垂体稍大于男子。垂体分为前叶和后叶,垂体后叶体积约占整个腺体的80%。垂体后叶即神经垂体(neurohypophysis),包括垂体柄和后叶(第238章)。垂体上覆鞍隔(diaphragma sellae),硬膜反折形成鞍底,而与床突(clinoid processes)相连。鞍隔中央开口,垂体柄及其血管即由此通过。重要的是,由视神经交叉形成的视交叉(optic chiasm)即在垂体腺上方,居第3脑室之下。但视交叉的确切位置尚有变异,向鞍上区发展的垂体肿瘤,视野改变类型即受此影响。蝶鞍两侧为海绵窦,含颈内动脉和Ⅲ、Ⅳ、$V_1$、$V_2$、Ⅵ等脑神经。

垂体的血液供养来自颈内动脉分支垂体上、下动脉。专属血管组织即垂体门前毛细血管网(gamitoli),位于下丘脑正中隆起(median eminence),经垂体柄下行汇入前叶窦状毛细血管。下丘脑激素进入门周毛细血管自下丘脑到达垂体前叶。来自垂体前叶的静脉血经垂体后毛细血管床进入海绵窦。后者通过环绕垂体的管道相互连接,汇入岩窦。岩窦插管取样检测激素,可用于分泌ACTH的垂体肿瘤的诊断。

6种主要类型的垂体细胞是:产生生长激素(GH)的**生长激素细胞**(somatotrophs),产生泌乳素(PRL)的**泌乳素细胞**(lactotrophs),产生促肾上腺皮质激素(ACTH)的**促皮质激素细胞**,产生促甲状腺素(TSH)的**促甲状腺素细胞**(thyrotrophs)、产生卵泡刺激素(FSH)和黄体生成激素(LH)的**促性腺细胞**(gonadotrophs),以及不产生典型垂体激素但可能有旁分泌(paracrine)功能的**滤泡星状细胞**(folliculosetellate cells)。垂体前叶主要激素的生化特征归纳如表237-1。

胚胎早期即由Rathke囊(颅颊囊〈craniobuccal pouch〉或颅咽囊〈craniopharyngeal pouch〉)和部分腹侧间脑融合构成垂体,前者生成垂体前叶,后者产生垂体后叶。Rathke囊是外胚层原始口咽顶部的突出。但也有迹象提示垂体前叶可能是从更靠头端的神经外胚层褶襞而不是由外胚层组织发生的。垂体前叶发育期间激素的各自发生情况(ontogeny)已了解甚详。早在远祖细胞(progenitor cells)由Rathke囊长出时,垂体原基就有糖蛋白激素的α基因表达出来。以后下丘脑和垂体中就有产阿黑皮素原(proopiomelanocortin;POMC)细胞出现。一种为时短暂的产TSH细胞亦可出现,但随即消失,以后又在垂体的不同部位出现不同的TSH细胞群。促性腺细胞发生后,产GH和PRL细胞出现,以后分别形成生长激素细胞和泌乳素细胞的不同群体。有几个同源域转录因子(homeodomain transcription factors)在不同类型垂体细胞的发生中起重要作用。生长激素细胞、泌乳素细胞和促甲状腺素细胞中有Lhx 3,该基因突变可使GH、PRL、TSH和促性腺激素完全缺失,颈椎僵硬。转录因子Pit-1是生长激素细胞、泌乳素细胞和促甲状腺素细胞产生的,为Pou-同源域族①中成员。Pit-1突变影响这些细胞发育,而使GH,PRL,TSH缺乏。这种谱系关系也许可以说明何以有些产GH肿瘤也会分泌PRL,而分泌TSH的肿瘤也有约1/3分泌GH。Prop-1是另一种转录因子,除对生长激素细胞、促乳素细胞和促甲状腺素细胞的发育有重要作用外,还对促性腺细胞分化有重要作用。Prop-1突变造成GH,PRL,TSH缺乏,有些患者青春期迟延。每8000名出生婴儿中,约有1例为联合性垂体激素缺乏(GH,PRL,TSH)。约10%有亲属受累;这些病人中,半数以上似为Pit-1或Prop-1缺乏所致。

---

①POU-Homeodomain family. POU即Pit-Oct-Unc结构域,Pit-1、Oct-1、Oct-2、Unc-86都是同源异型蛋白。

——译者

表 237-1

垂体前叶主要激素的特征*

| 激素 | 氨基酸 | 分子量(kD) | 血清半衰期(分) | 细胞类型 | 靶腺 |
|---|---|---|---|---|---|
| 生长激素(GH) | 191 | 22 | 20 | 生长激素细胞 | 多个 |
| 泌乳素(PRL) | 198 | 23 | 20 | 泌乳素细胞 | 乳腺 |
| 促肾上腺皮质素(ACTH) | 39 | 4.5 | 8 | 肾上腺皮质素细胞 | 肾上腺 |
| 促甲状腺素(TSH) | α 亚单位,92 | 14 | 50 | 促甲状腺素细胞 | 甲状腺 |
| | β 亚单位,118 | 17 | | | |
| 黄体生成激素(LH) | α 亚单位,92 | 14 | 50 | 促性腺细胞 | 性腺 |
| | β 亚单位,121 | 18 | | | |
| 卵泡刺激素(FSH) | α 亚单位,92 | 14 | 220 | 促性腺细胞 | 性腺 |
| | β 亚单位,111 | 18 | | | |

*氨基酸长度根据克隆化互补 DNA,有些蛋白序列测定长度不同,可能为蛋白水解所致。表中分子量包括糖蛋白激素(TSH,LH,FSH)的糖结构。血清半衰期是指单一区间单一指数衰变。

垂体前叶产生激素,胎生第 9 周即已基本建立,包括活性下丘脑-垂体系统的解剖和生物合成机制似在胎生 12 ~ 17 周时发挥功能。无脑畸形(anencephaly)时,垂体前叶各型细胞除促肾上腺皮质激素细胞外,都能合成和分泌激素,可知在无下丘脑刺激下,胚胎垂体仍可取得相对正常的发育。

占垂体前叶细胞 40% ~50% 的生长激素细胞和占 15% ~25% 的泌乳素细胞,主要都在垂体前叶的外侧面的中心部位。促肾上腺皮质激素细胞约占 10% ~20%,主要在垂体前叶的中心部位。促性腺细胞约占垂体前叶细胞的 10%,产生 FSH 和 LH 两种激素,但有一小部分似只选择性分泌其中一种。垂体细胞中,只有 5% 是促甲状腺素细胞。滤泡星状细胞有不规则的长突起,向产激素细胞间伸展。它们没有分泌颗粒,但已证明能产生生长因子如碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子和卵泡抑素(follistatin)等。

## 垂体放射学

垂体腺的影像检查主要为计算机层面摄影(CT)和磁共振成像(MRI)。CT 扫描须用高分辨度(1.5 mm)造影剂增强技术(直接冠面扫描)。CT 分辨度虽高,但也存在一些问题,如金属物件和牙充填(dental filling)造成的伪差,有些病人很难进入冠面扫描所需体位。垂体瘤无论造影剂增强或不增强 CT 扫描都是低密度影像。

总的说来,蝶鞍区检查技术仍首推 MRI,对垂体和周围脑脊液以及血管和中枢神经系统结构,皆可提供多层面高分辨度影像。MRI 检查时的放射接触量也低于 CT,故必要时可再复查或用于随访。但 MRI 对骨结构的揭示较差。正常垂体前叶的信号强度似与脑白质相等,垂体后叶则显示为高信号强度。垂体上的视交叉(optic chiasm)则因外周皆为低密度组织而一目了然。一切能由手术证实的垂体微腺瘤(microadenoma),皆能由 MRI 检出。在 T1 加权片上为低密度,以钆增强仍低于周围正常组织。约 1/4 正常人亦可见到局灶性低密度区,这与尸检统计中报道的囊肿及微腺瘤数是相当的,由此亦足以说明内分泌检查在诊断垂体肿瘤的重要性。

## 垂体轴的调节

正、负反馈控制的观念,是内分泌学的一项基本规律。垂体综合各项施加正、负影响的信号,把激素分泌调控在很窄范围内(表 237-2)。下丘脑 - 垂体 - 靶腺轴主要包括促甲状腺素释放激素(TRH) - TSH - 甲状腺激素轴;促肾上腺皮质激素释放激素(CRH) - ACTH - 皮质醇轴;促性腺激素释放激素(GHRH) - GH - 胰岛素样生长因子(IGF)-1 轴。PRL 是垂体唯

表 237-2

调节垂体激素分泌的因子

| 激素 | 释放因子 | 抑制因子 |
|---|---|---|
| 生长激素 | GHRH | 生长抑素,IGF-1 |
| 促激素 | TRH,VIP,$E_2$ | 多巴胺 |
| 促皮质素 | CRH,加压素 | 皮质醇 |
| 促甲状腺素 | TRH | $T_4$,$T_3$,生长抑素,多巴胺 |
| 促黄体激素 | GnRH | $E_2$,睾酮 |
| 促卵泡激素 | GnRH,活化素 | 抑制素,$E_2$,睾酮 |

表中 CRH = 促皮质素释放激素;$E_2$ = 雌二醇;GHRH = 生长激素释放因子;IGF-1 = 胰岛素样生长因子(前称生长调节素 C〈somatomedin C〉);$T_3$ = 三碘甲腺原氨酸;$T_4$ = 甲状腺素;TRH = 促甲状腺素释放激素;VIP = 血管活性肠多肽。性激素 $E_2$ 和睾酮主要在下丘脑水平抑制促性腺激素的分泌。

一不受靶腺组织所产激素反馈性抑制的主要激素，但仍要接受来自下丘脑的正、负信号输入的控制。

反馈调节原理，充分体现在下丘脑－垂体－甲状腺轴上。下丘脑 TRH 促使垂体分泌 TSH。TSH 促使甲状腺分泌，后者又转而抑制下丘脑 TRH 和垂体 TSH 的分泌。因此典型调节环既有正面（TRH、TSH）又有负面（$T_3$，$T_4$）成分，从而对激素水平进行精密调控。在这里，是由垂体整合正性 TRH 信号和甲状腺激素的负效应。反馈调节概念的重要性，不仅在于对垂体生理的理解，而且刺激和抑制试验是分析垂体功能的基础。

在上述反馈调节系统的基础上，还以激素分泌的节律性来对外界进行调适。像季节性改变、日常发生的明/暗周期和应激状况等，只是能对垂体分泌产生重大影响的众多外界因素中的几项。有些激素如 ACTH、GH 和 PRL 的分泌，与睡眠-觉醒周期相关，故 ACTH 和皮质醇分泌高潮在清晨，午后黄昏则进入低谷。青春早期 LH 分泌在夜间达到高潮，常与睡眠有关。月经周期则是历时更久（约 28 日）的垂体节律的体现。月经周期与卵巢中卵泡发育周期是遥相关应的。随着卵泡发育的推进，性腺激素和抑制素（inhibin）水平反馈作用于下丘脑和垂体，调节 LH 和 FSH 的分泌。

由于很多激素都是脉冲式、节律性分泌的，评估血清激素测定的正常值时，必须考虑到这一分泌特征。虽然多次采取血样（10 分钟 1 次）持续数小时，是可能揭示激素分泌的脉冲式特征的，但用于临床是不现实的。变通方法如作刺激和抑制试验，或对激素产生进行"整合"测定，如以 24 小时尿中游离皮质醇为 ACTH 分泌指数，或以 IGF-1 为 GH 作用的生物学指标。

## 垂体功能减退

垂体功能减退（hypopituitarism）是指垂体前叶一种以上激素分泌减少。全垂体功能减退（panhypopituitarism）一般都是昭然若揭的，部分或选择性激素缺乏的发现则更具挑战性。垂体激素缺乏可能是下丘脑刺激缺失引起的（三发性激素缺乏，tertiary hormone deficiency），也可能是垂体功能的直接缺失（继发性激素缺乏）。区别下丘脑和垂体性病因，对正确认识垂体功能减退以及运用和分析内分泌诊断试验，都有重要意义。由于下丘脑－垂体轴测试技术的改善，下丘脑病因所致垂体功能减退比过去估计更为常见（第 235 章）。垂体功能减退如伴有尿崩症或高泌乳素血症，尤须关注下丘脑病因性垂体功能失常的可能。

### 垂体功能减退的病因

垂体功能减退已有多种先天和获得性病因报道（表 237-3）。散发性家族性全垂体功能减退虽有发现，但其内在遗传或发育性缺陷仍待澄清。先天性 GH、PRL 和 TSH 联合缺乏，是 Pit-1 编码基因突变所致，这是一种垂体特异性转录因子，与生长激素细胞、泌乳素细胞和促甲状腺素细胞等细胞系的发育有关。不同类型 Pit-1 突变，以常染色体显性或隐性方式遗传。如生长激素细胞亦缺乏，突变可能发生在转录因子，它们是在垂体细胞系发育较早期作用的，如 Lhx-3 和 Prop-1 等。垂体激素分泌的几个环节，都已发现基因突变，如促垂体释放因子 GnRH、GHRH 和 TSH 受体突变；GH、ACTH 以及 TSH、LH 和 FSH α-亚单位的垂体激素结构基因突变；垂体激素 GH、ACTH、TSH 和 LH 的靶器官受体突变等。其中研究最多的是 GH 基因突变，并都已证明是异质性的。有些 GH 基因大缺失是以常染色体隐性方式遗传，涉及重复 GH 基因簇中相关 DNA 序列间的遗传重组。GH 基因也有点突变报道，其中有些是以常染色体显性方式遗传，可能是由于突变基因影响 GH 生物合成和生长激素细胞的正常功能。以前提到的其他几种类型的突变，一般都是造成选择性激素缺乏的常染色体隐性遗传。先天性胚胎发育异常所致垂体功能减退，另于第 235 章中讨论。

肿瘤性损害特别是原发性腺瘤，是获得性垂体功能减退的最常见病因。垂体腺瘤能以几种方式造成垂体功能减退。有些病例是由于正常垂体直接遭致破坏或压迫。垂体柄受压，影响垂体血液供养，并使下丘脑激素输入减少。肿瘤内出血可致垂体梗死。仔细测试下，大多数大腺瘤（macroadenoma）病人都能发现一种以上垂体激素缺乏，尤以 GH 和促性腺激素缺乏为多。轻度高泌乳素血症是垂体柄受压的典型表现，也使促性腺激素分泌障碍更为加甚。还有些靠近蝶鞍的肿瘤如颅咽管瘤（craniopharyngiomas）等，也可使垂体功能减退（表 237-3）。

放射引起垂体功能减退，主要是对下丘脑功能的影响，但大剂量照射（如质子束）也能直接损伤垂体。治疗垂体腺瘤、颅咽管瘤、斜坡脊索瘤、视神经胶质

**表 237-3**

**垂体功能减退的病因**

| 遗传缺陷 | 获得性缺陷 |
|---|---|
| 促垂体激素基因缺陷 | 肿瘤:垂体腺瘤,颅咽管瘤,无性细胞瘤,脑膜瘤,神经胶质瘤,转移瘤,错构瘤,Rathke 裂囊肿 |
| 促垂体激素受体基因缺陷 | 照射 |
| GHRH 受体缺陷 | 外伤,手术,外部钝性损伤 |
| GnRH 受体缺陷 | 空泡蝶鞍综合征 |
| TRH 受体缺陷 | 血管性 |
| 垂体激素基因缺陷 | 垂体卒中 |
| 促性腺激素:LH β-和 FSH β-亚单位基因缺陷 | Sheehan 综合征 |
| 生长激素:GH 基因缺陷 | 颈内动脉瘤 |
| 促甲状腺素:TSH β-亚单位基因缺陷 | 血管炎 |
| 多种激素(GH、PRL、TSH)缺陷:Pit-1 基因和 Propl 基因突变所致 | 炎症/浸润性病变 |
| 垂体激素受体遗传性缺陷 | 结节病 |
| 生长激素受体缺陷:GH 敏感性缺失综合征(Laron 型侏儒症) | Langerhans 组织细胞增多病(组织细胞增多症 X,嗜酸性粒细胞肉芽肿) |
| ACTH 受体缺陷:ACTH 先天性敏感缺失 | 结核,梅毒 |
| LH 受体缺陷 | 脑膜炎 |
| FSH 受体缺陷 | 淋巴细胞性垂体炎,漏斗垂体炎 |
| TSH 受体缺陷 | 代谢性 |
| **先天性胚胎发育失常** | 血色病 |
| 无脑畸形 | 淀粉样变性 |
| 中线裂缺:眼-透明隔发育不良,颅底脑膨出,唇裂及腭裂 | 危重病 |
| 垂体发育不良 | 营养不良 |
| Kallmann 综合征(GnRH 缺陷并有嗅觉缺失) | 神经性厌食 |
|  | 心理社会性隔绝 |
|  | 特发性 |

表中 ACTH = 促肾上腺皮质激素;FSH = 卵泡刺激素;GH = 生长激素;GHRH = 生长激素释放激素;GnRH = 促性腺激素释放激素;LH = 黄体生成素;PRL = 泌乳素;TRH = 促甲状腺素释放激素;TSH = 促甲状腺激素。

瘤、脑膜瘤、无性细胞瘤和口咽部肿瘤时,鞍区亦须接受照射。重要的是,放射影响可能迟至数年后出现,故高危病人大致每年都应检查一次,注意放射性垂体功能减退。虽然多数病人首先都是发生 GH 和促性腺激素缺乏,但以 ACTH 或 TSH 初见者偶亦有之,故主要激素轴皆应逐一检查。

空泡蝶鞍综合征(empty sella syndrome)有原发性和获得性两种情况。为鞍隔缺损,致使蛛网膜突入垂体窝中。历时已久的病例,蝶鞍增大,可能为颅内压持续传送的影响。在适当影像检查下,可见垂体腺为沿鞍底的扁平组织缘。原发性空鞍最常见于妇女,可伴有良性颅内压增高征象。但垂体功能一般正常,不过也有约 15% 病例有轻度高泌乳素血症,可能为垂体柄牵张所致。获得型空泡蝶鞍综合征可能由于手术、放射或垂体梗死(一般为腺瘤)。

垂体卒中(pituitary apoplexy)通常都是瘤内出血并有梗死发生。如无肿瘤、诱发卒中的病因如外伤、妊娠、抗凝、镰状细胞贫血、糖尿病等。围生期垂体梗死即 Sheehan 综合征,常与产科明显出血及血容量不足有关。Sheehan 综合征虽可以血管虚脱的急性症候出现,但更常见的则是亚急性表现,患者产后不能授乳、月经闭止并有肾上腺功能减退症候。由于产科护理的改善,Sheehan 综合征现已不多。

浸润性病变如结节病(sarcoidosis)、组织细胞增生症(histiocytosis)、结核病等,一般都是对下丘脑和垂体柄而不是对垂体本身的浸润引起的,另于第 235 章中讨论。淋巴细胞性垂体炎(lymphocytic hypophysitis)时,垂体大量淋巴细胞和浆细胞浸润致有实质破坏,据信系自身免疫所致。由此发生的损害常甚大,故病人如非垂体功能减退症候,即为肿块性病征(视野缺损、头痛等)。有些病人为轻度高泌乳素血症和尿崩症。几乎所有病例都是女性,而在妊娠期间或其后出现。由于妊娠期间可以肿块性损害出现,故可能误作泌乳素瘤(prolactinomas),但 PRL 水平增高轻微,提示为一非分泌性损害而非泌乳素瘤。MRI 不能鉴别垂体腺瘤与垂体炎。通常皆由活检诊断,但如损害在妊娠期间或紧随其后出现,临床亦可疑及此症。周密细致的垂体功能试验当不可少。因为报道

的病例中,很多皆因未能正确识别而死于肾上腺皮质功能衰竭。预后虽仍未详,但有很多病例是自行消退的。垂体柄和垂体后叶也有一种组织学表现相似的病变,即漏斗神经垂体炎(infundibuloneurohypophysistis),亦可致尿崩症。有关病因及其内在关系仍未明了。

血色病(hemochromatosis)时的铁沉积和系统性淀粉样变性(systemic amyloidosis)时的淀粉样纤丝沉积,皆可造成垂体损害。严重系统性疾病、严重心理社会性和情感性隔绝以及严重消瘦特别是神经性厌食时,皆可发生程度不同的可逆性垂体功能减退。

## 诊断和治疗

诊断垂体功能减退所需刺激试验见表237-4。治疗当视激素缺乏的性质和程度以及要求达到的临床终点而定。目的是以生理方式补偿激素,防止补偿过度的后果。获得型垂体功能减退(如垂体肿瘤、放射治疗)病人,发生多种激素部分缺乏者并非鲜见。如疑有部分缺乏,一般即应作激素补偿,因为病人可能经受多年激素缺乏症状,才能作出确切诊断。有关激

**表 237-4**

**垂体功能减退试验**

| 激素 | 试验 | 说明 |
|---|---|---|
| 生长激素(GH) | **胰岛素耐量试验**:普通胰岛素(0.05~0.15 U/kg)静注;-30,0,30,45,60,90分钟时取血测定血糖及GH | 如发生低血糖(<40 mg/dL) GH应增至>5 mg/L* |
| | **L-多巴试验**:10 mg/kg PO;0,30,60,120分钟时测定GH | 正常反应为GH>5 μg/L |
| | **L-精氨酸试验**:0.5 g/kg(极量30 g)30分钟IV;0,30,60,120分钟时测定GH | 正常反应为GH>5 μg/L |
| 促肾上腺皮质激素(ACTH) | **胰岛素耐量试验**:普通胰岛素(0.05~0.15 U/kg)静注;-30,0,30,45,60,90分钟时取血测定葡萄糖和皮质醇 | 如发生低血糖(<40 mg/dL),皮质醇增加应>7 μg/dL或增至>20 μg/dL |
| | **CRH试验**:8Am羊CRH 1μg/kg IV;0,15,30,60,90,120分钟时取血测定ACTH和皮质醇 | 正常人基础ACTH大多增加2~4倍,达其峰值(20~100 pg/mL)。下丘脑功能失常时反应可能推迟。皮质醇水平一般可达20~25 μg/dL |
| | **美替拉酮试验**:午夜应用美替拉酮(30 mg/kg~极量2g),8Am时测定血浆11-脱氧皮质醇和皮质醇,ACTH亦可测得。尚有3日试验。试验前皮质醇基础水平应>5~6μg/dL | 正常反应为11-脱氧皮质醇>7.5 μg/dL或ACTH>75 pg/dL。血浆皮质醇应降至4 μg/dL以下,以保证反应充分 |
| | **ACTH刺激试验**:ACTH 1~24(替可克肽)0.25 mg IM或IV;0,30,60分钟时测定皮质醇及醛固酮 | 正常反应为皮质醇比基线>18 μg/mL,醛固酮>4 ng/dL。疑为下丘脑-垂体功能缺乏时,小剂量试验可能更为敏感 |
| 促甲状腺素(TSH) | **基础甲状腺功能试验**:游离$T_4$,游离$T_3$,TSH | TSH水平不能适度增高的情况下,游离甲状腺激素水平低下 |
| 黄体生成素(LH),卵泡刺激素(FSH) | **LH,FSH,睾酮和雌激素基础水平** | 绝经后妇女LH和FSH基础水平增高。睾酮水平低,同时LH和FSH水平低下或正常低值,符合促性腺激素缺乏 |
| | **GnRH试验**:GnRH(100 μg)IV;测定0,30,60分钟时血清LH和FSH水平 | 正常人LH大多应增加10 IU/L,FSH 2 IU/L。正常反应亦有变异,可能须反复刺激 |
| | **氯米芬试验**:枸橼酸氯米芬(100mg)口服5日;0,5,7,10,13日测定血清LH和FSH | 一般于第5日LH和FSH应增长50% |
| 多种激素 | **垂体前叶联合试验**:GHRH(1 μg/kg)、CRH(1 μg/kg)、GnRH(100 μg)依序IV;于-30,15,30,60,90,120分钟时取血测定GH,ACTH,LH,FSH | 参照基础激素水平评估联合或个别释放激素反应,未必都能作出诊断(见正文) |

*多克隆测定数据。

CRH=ACTH释放激素;GHRH=生长激素释放激素;GnRH=促性腺激素释放激素;$T_3$=三碘甲腺原氨酸;$T_4$=甲状腺素;TRH=促甲状腺素释放激素。

表 237-5

垂体功能减退时的激素替代疗法*

| 垂体轴 | 激素补偿 |
| --- | --- |
| 生长激素(GH) | 儿童:GH(0.025 mg/kg)SC,每日;成人(0.3~0.8 mg/kg)SC,每日;调整剂量至使 IGF-1 水平达到正常高值 |
| 泌乳素 | 无 |
| ACTH - 皮质醇 | 泼尼松(2.5 mg PO qAM;2.5 MG PO qPM)或氢化可的松(10~20 mg PO qAM,5~10 mg PO qPM)。按临床反应调整剂量 |
| TSH - 甲状腺 | L-甲状腺素(0.075~0.15 mg)PO qd |
| 促性腺激素 - 性腺 | GnRH 缺乏者可以泵波动性应用 GnRH。妇女可以 FSH 及 LH(或 hCG)诱导排卵。男子可用 hCG 或 FSH + LH 诱导生精<br>男子可用庚酸睾酮(100~200 mg)IM q1~3 周,或环戊丙酸睾酮(100~300 mg)IM q1~3 周。亦可选用睾酮皮肤贴剂(5 mg qd)。1% 睾酮凝胶 1~2 盒(5~10 g) qd<br>女子可用结合雌激素(0.625~1.25 mg)或美雌醇(35 mg)PO 每月第 1~25 日,佐以甲羟孕酮醋酸酯(5~10 mg)qd每月 15~25 日。小剂量口服避孕药亦可。含雌激素的皮肤贴剂现亦有供应 |
| 垂体后叶 | 去氨加压素 0.05~0.2 mL(5~20 μg)鼻内用药每日 1~2 次,或用片剂(0.1~0.4 mg/8~12h),或 0.5 mL(2 μg)SC |

* 补偿疗法须视激素缺乏类型和临床情况而定。表中所列药物及剂量系指一般情况而言,应根据病人情况酌为调整。其他激素制剂亦有供应。FSH = 卵泡刺激素;GnRH = 促性腺激素释放激素;hCG = 人类绒膜促性腺激素;LH = 黄体生成素。

素补偿规范见表237-5。即使已正确实施常规激素补偿(肾上腺、甲状腺、性腺),垂体功能减退病人的死亡风险仍可高出 1 倍。有人认为这是由于 GH 缺乏未予矫治所致,确否尚待证实。

## 垂体肿瘤

### 分类

垂体肿瘤按其所产激素和大小分类为:小腺瘤(直径<10 mm),大腺瘤(直径>10 mm),大腺瘤并向鞍外发展。肿瘤产生激素的水平,与肿瘤大小平行,但也有例外。据手术资料,各型垂体腺瘤的发生率大致相等,归纳如表 237-6。利用垂体各主要激素的特异性抗体所作免疫组织化学研究,已用于肿瘤表型的鉴定。电镜检查还能进一步提供超微结构方面的资料,但尚难常规应用。垂体腺瘤恶变虽极罕见,但可发生局部侵袭。

### 垂体肿瘤发生理论

垂体肿瘤的发生机制一直都有争议。单克隆肿瘤来自单一的祖细胞(progenitor cell),可能是体细胞突变产生的癌基因(oncogene)或使肿瘤抑制基因(tumor supressor gene)灭活。多克隆肿瘤则是一群细胞在生长因子或下丘脑释放激素的外源性刺激下的增生。利用重组 DNA 技术追溯 X 染色体灭活,以此作为细胞谱系的指标,结果发现绝大多数垂体瘤都是单克隆性的。但这并不排除激素刺激作为体细胞突变诱因的作用,激素环境可能也会影响肿瘤的生长速率(如 Nelson 综合征)。

体细胞突变能导致垂体肿瘤生成的观点,还可从以下事实得到支持,即生长激素细胞腺瘤中,有一亚类(35% ~40%)是在两个不同氨基酸(精 201 和谷 227)发生突变而使 Gs α-亚单位活化。两种突变都能阻止三磷酸鸟苷水解,致使 Gs α-亚单位以组成方式激活腺苷酸环化酶。细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平增高,可使细胞生长和 GH 生成增加。其他癌基因如 *ras*、*Rb*、*p53* 等突变,垂体瘤皆罕见。因此大多数垂体瘤的体细胞缺陷性质,仍未明了。

垂体瘤的遗传素因现已发现两种类型。McCune-Albright 综合征病人偶可发生垂体腺瘤,并有其他组织的典型改变,特别是卵巢、骨和甲状腺。有趣的是,McCune-Albright 综合征也是 Gs α-亚单位突变引起的;但其突变发生早,而不是只限于垂体腺,故有多种组织受累。Ⅰ型多发性内分泌瘤(MEN-Ⅰ)时,垂体瘤的诱因以常染色体显性方式遗传,而与甲状旁腺及胰腺肿瘤偕同发生。MEN-Ⅰ基因已定位于 11 号染色体长臂(11q13)并已被克隆到。MEN-1 基因编码的蛋白称为“门蛋白”(“menin”),估计是作为结构性肿瘤抑制基因而作用的。估计 MEN-Ⅰ个体是遗传到 1 个突变型等位基因,在正常 MEN-Ⅰ基因遭遇“第二次打击”的突变或缺失后发生肿瘤的。散发性垂体瘤中,11 号染色体也有部分缺失的报道。其他染色体区缺失(杂合性丧失)提示可能有几种不同的

**表 237-6**

**各型垂体腺瘤发生率**

| 腺瘤类型 | 病变 | 产生激素 | 发生率(%)* |
|---|---|---|---|
| 生长激素细胞 | 肢端肥大/巨人症 | 生长激素 | 10~15 |
| 泌乳素细胞(泌乳素瘤) | 性腺功能减退,溢乳 | 泌乳素 | 25~40 |
| 促肾上腺皮质激素细胞 | Cushing 病 | ACTH | 10~15 |
| 促性腺细胞 | 质块效应,性腺功能减退 | TSH 和 LH | 10~15 |
| 促甲状腺素细胞 | 甲状腺功能亢进 | TSH | <3 |
| 非功能性/无效细胞 | 质块效应,垂体功能减退 | 无 | 10~25 |

*发生率为几份大系列病例报道的统计(范围),混合瘤(如生长激素和泌乳素)及多激素腺瘤皆未列出。发生率因所用诊断方法而异。最近报道的病理统计对泌乳素瘤是失之偏低的,因为此型腺瘤大多皆为内科治疗。大多数产糖蛋白激素的垂体瘤在应用免疫组化研究前都被列为无功能腺瘤。

ACTH=促肾上腺皮质激素;FSH=卵泡刺激素;LH=黄体生成素;TSH=促甲状腺激素。

肿瘤抑制基因在垂体瘤的发生中发挥作用。

## 临床表现

### 垂体腺瘤的质块效应

垂体腺瘤的很多临床征象都与激素分泌过多有关。但肿瘤增长的质块效应(mass effects)也能引起特异性症状和体征,特别是无功能肿瘤和产生促性腺激素的肿瘤,主要临床征象即与肿瘤对周围组织的影响有关。

大腺瘤病人常有头痛,似为肿瘤向鞍隔发展或对骨的侵袭所致。头痛部位不一,可在眶后或放散至颅顶。垂体腺瘤梗死,亦可引起突发性剧烈头痛,伴有恶心、呕吐和意识改变。严重病例可致垂体卒中,而需糖皮质激素治疗,也可能须作手术减压。

垂体瘤对视野的影响,可由视交叉与蝶鞍关系充分说明。大腺瘤向鞍上区发展,压迫视交叉,一般是在中心区,由网膜下和中部发出的神经(上方和颞侧视野)在此交叉。故双颞侧偏盲是垂体腺瘤最常见的视野缺损。但视野缺损的具体形式不一,受交叉部位和柔韧性以及肿瘤生长方向与程度等影响。大型肿瘤的生长可不对称,侵袭海绵窦或在视神经周围增长,视野改变亦不相同,或致失明。检查鞍外发展方向和程度,最好是钆(gadolinium)输注下 MRI。如 MRI 显示肿瘤毗连交叉,应请眼科医生进行正规视野检查。即使是历时已久的视野改变,亦可在手术或药物解压后恢复。

在大型垂体腺瘤压迫下,正常垂体常被压缩为一薄缘。垂体功能减退可能主要是由于下丘脑-垂体柄受压,而不是正常垂体的直接取代或受压。GH 缺乏和促性腺激素不足性性腺功能减退尤为常见。垂体柄受压时,可因多巴胺抑制减轻而使 PRL 水平轻度增高(一般 <100 ng/mL)。重要的是不要把这样的肿瘤误作泌乳素瘤,因为它们是不会因溴隐亭的治疗而缩小的。手术前垂体因大型肿块而致功能减退的病例,手术减压后,约半数病例皆可恢复。尿崩症(血管紧张素缺乏)很少是垂体瘤引起的,应想到颅咽管瘤及其他可能引起下丘脑功能失常的病变。

## 垂体腺瘤的治疗

### 手术治疗

除泌乳素瘤外,大多数需要治疗的垂体瘤,都以手术为主要治疗方式。手术指征包括激素水平减低和为解除质块效应而进行减压,以及防止肿瘤的继续扩大。现在为垂体瘤减压或剔除,几皆由蝶骨进入(transsphenoidal route)。额下开颅术发病率明显为高,故只用于需对鞍上区及周邻组织进行广泛探查的病例,包括已侵入第 3 脑室的肿瘤。经蝶骨进入一般作唇下切口,以迅速进入通达鞍底的蝶窦。进入蝶鞍后,确定肿瘤,在显微镜下分块切除。为蝶鞍内容减压后,鞍上区肿瘤即可降入手术野,以便进一步清理切除。在有经验者操作下,经蝶手术收效良好,并发症甚少(发生率 <5%),主要如脑脊液渗漏、出血、视神经损伤、垂体功能减退、窦炎等。术后约 5% 病例发生尿崩症,但为时短暂,很少持续甚久。死亡率 <1%。肿瘤大和须作开颅术(craniotomy)时,并发症发生亦多。

手术治愈率主要决定于垂体肿物的大小和位置。如以严格激素标准评估手术成功率,则大腺瘤的经蝶手术成功率不到 30%,但在激素水平和质块效应上,仍可获得明显改善。反之,激素分泌亢进的微腺瘤,

获得完全纠正的病例则可达 80% ~90%;但在不同医疗单位里,治愈度仍有很大差异。

### 放射疗法

放射可用作垂体腺瘤的主要治疗方式,或用作手术后的辅助治疗,亦可与内科疗法合并应用。一般是以钴-60 或直线加速器(linear accelerator)照射 5 周(剂量45 Gy)。质子束(proton-beam)治疗是对一局限区域施加极大剂量的放射,但它只限于鞍内损害,也不是都有条件进行的。近来推出的"伽马刀"("gamma knife")技术即放射手术,已用于很多垂体瘤病人。此法是以大致相同的放射量,以计算机辅助放射区匹配法,通过 100 个以上入口向肿瘤几何形状一次性给予。由于此法治疗收效甚慢(需待数年),而所有各型放射都很难取得完全缓解,因此一般只对不能或不拟选择手术治疗的病例,进行一期放疗。

更常见的情况是经蝶手术切除不完全,术后再以放疗进行辅助治疗。是否需要辅助放疗,要从多方面考虑,包括激素水平、肿瘤残余量和部位、肿瘤生长速率和侵袭程度等。伽马刀放疗似特别适用于海绵窦内残余肿瘤,因为通过该区的正常组织(颈动脉,第Ⅱ,Ⅳ,$V_1$,$V_2$,Ⅵ脑神经等)对放射具有相对抗性。由于无功能大腺瘤的复发时间大多为 5 ~10 年,又不是都会复发,因此以影像技术对病人进行随访检查是合理的,只对已有复发症候者进行放疗。放射并发症与剂量有关,但也可能是特应性的(idiosyncratic)。约 50% ~70% 病人发生部分或完全性垂体功能减退,主要为下丘脑损伤所致。20 年内约 2% 病人又在放射域发生第二肿瘤。较少见并发症有视神经损伤、脑坏死、血管损害和认知障碍。伽马刀放疗的并发症发生率是否亦与此相似,现仍未详。

### 内科疗法

垂体瘤内科疗法的出现,对病人处理产生了重大影响。多巴胺激动剂如溴隐亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、卡麦角林(cabergodine)等,是治疗泌乳素瘤的主药,可使 PRL 水平迅速下降,特别是能使肿瘤缩小。多巴胺激动剂亦可用于肢端肥大症的治疗,但其对 GH 下降和肿瘤缩小作用一般都远逊于泌乳素瘤时。生长抑素类似物如奥曲肽(octreotide),抑制很多激素包括 GH 和 FSH 的分泌,亦已用于肢端肥大症和分泌 FSH 肿瘤的治疗。对分泌促性腺激素的肿瘤,还对长效 GnRH 激动剂和拮抗剂进行过研究。与对正常人的情况不同,长效激动剂对大多数垂体瘤都不会造成对促性腺激素的失敏和抑制。GnRH 拮抗剂更为有效,经查大多数病人用药后 FSH 都会减低,但对肿瘤增长作用甚微。Cushing 病的内科治疗,主要为抑制类固醇生物合成。这类药物如酮康唑(ketoconazole)、美替拉酮(metyrapone)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)等。由于药物治疗副作用不大,而 Cushing 病患者又可以产生更多 ACTH 的方法,抗衡药物对皮质醇分泌的抑制作用,因此主要只能用于辅助治疗,或在手术前促使皮质醇水平下降。

## 生长激素

垂体存有大量(5 ~10 mg)生长激素(GH),后者为由 191 个氨基酸构成的单链蛋白,分子内有两个双硫键(表 237-1)。GH 基因在 17 号染色体上,为五员基因簇的一部分。除正常 GH 基因外,基因簇包括一个 GH 变异型基因(在胎盘表达)、两个胎盘泌乳素(*hPL*)基因(即绒膜生长泌乳素〈chorionic somatomammotropin;*cCS*〉)和一个 hPL 假基因(不表达)。基因簇内的高度重复序列似与 GH 基因的重组和缺失倾向有关,也是造成 GH 缺乏的一种方式。

循环中的 GH 主要是以 22 kD 蛋白形式出现的。但有 10% ~15% 由于剪接变异而为 20 kD 形式,仍保有生物学活性。GH 还能形成高分子量低聚体(oligomers),而与循环中两种不同的结合蛋白络合。高亲和性结合蛋白已被鉴定为细胞外 GH 受体域的循环形式。结合蛋白除使 GH 清除大为减少外,对 GH 作用可能也有调节作用。

GH 生成的调控,受下丘脑刺激和抑制肽、神经递质、生长因子、性激素和营养状况等因素相互作用的复杂影响,其中最重要的调节物是下丘脑激素 GHRH 和生长抑素;前者为刺激性,促其释出,后者则为抑制性。近来鉴定到的下丘脑肽葛瑞林(Ghrelin),在人类能促使 GH 释放,但其生理意义现仍未详。GH 促使 IGF-1(亦称生长调节素 C〈somatomedin C〉)的生成,而此物又能抑制 GH 的产生。GHRH 通过与受体相连的 G 蛋白作用,该受体在结构上与血管活性肠肽(VIP)、胰高血糖素和胰泌素族的受体相关。GHRH 刺激环磷酸腺苷(cAMP),激活磷脂酶 C,而使细胞内钙增加。GHRH 使生长激素细胞增生,并使

GH 生物合成和分泌增加。与 GHRH 受体相连的 Gs α-亚单位,是活化突变作用靶之一,导致生长激素细胞腺瘤的发生。生长抑素与受体结合,抑制腺苷酸环化酶而使 cAMP 水平减低。因此 GHRH 和生长抑素在信号转录水平是相互抗衡的。二者同时增加时,似以生长抑素作用为主,抑制 GH 分泌。葛瑞林另有受体。

IGF-1 也能抑制 GH 分泌,既在垂体也在下丘脑水平作用。血清 IGF-1 除反映 GH 作用(主要在肝)外,还对营养与代谢情况敏感。饥饿和神经性厌食时,IGF-1 水平减低,GH 水平则相应增高。肥胖可使 GH 水平减低,GHRH 效应迟钝。应激、运动和各种神经性刺激,也能使 GH 分泌增加。雌激素促使 GH 分泌,但其作用不如对 PRL 明显。

GH 的暴发性大量分泌,主要是在夜间即慢波睡眠期间出现。GH 水平常以青春期最高,至成年期即渐下降。GH 波动幅度妇女大于男子,这也反映雌激素的影响。自发性 GH 波动可达 50 ng/mL,清除亦快,半衰期约 20 分钟。故随机测得的 GH 水平,可能很低,也可能很高。不仅如此,GH 对 GHRH 的释出反应,即使同一个体亦可有很大变异,也许是由于内源性生长抑素张力的不同。

GH 通过单次跨膜受体作用,后者在结构上与 PRL 和细胞因子受体(如红细胞生成素、集落刺激因子)相关。此组受体与衔接子(adaptor)酪氨酸激酶相连,Janus 相关性激酶 2(JAK2)即其之一。JAK2 经 GH 刺激后磷酸化,引发信号级联放大(signaling cascade)。GH 分子有两个不同的受体结合域,与二受体分子分别接触,促使受体二聚化(dimerization)。GH 受体突变造成对 GH 的抗拒性,生长大为停滞,即所谓 GH 失敏综合征(GH insensitivity syndrome)或 Laron 型侏儒。GH 水平增高而 IGF-1 水平减低,说明突变型受体不能转导 GH 信号。

GH 的很多生长和代谢影响,是通过 IGF-1 作用间接传达的。GH 刺激大多数组织中的 IGF-1 生成,而使这些组织发挥自分泌(autocrine)或旁分泌(paracrine)作用。循环中 IGF-1 主要来自肝,为反映 GH 作用的良好指标,因为它的半衰期较长,故对 GH 分泌的波动性有整合作用。IGF-1 水平虽可用于肢端肥大的诊断,检测 GH 轴的完整性,实则除 GH 外,其他因素(如营养不良)也能影响 IGF-1 水平。IGF-1 是通过受体作用的,这些受体分布广泛,结构上与胰岛素受体相关。除促进生长和促进合成代谢外,IGF-1 对很多组织还有促使细胞分裂的作用。IGF-1 的生物活性则以 6 种 IGF-1 结合蛋白(IGFBP)进行自身调节。这些 IGFBP 对 IGF 有抑制及增强作用,甚至能单独起到细胞调节剂作用。血浆中 IGFBP 以 IGFBP-3 为主,它由 GH 调节,而其水平一般与 IGF-1 本身平行,都能反映 GH 生物活性。

GH 主要影响直线增长(linear growth),对各种代谢通路也有影响。这些作用有些是由 GH 直接介导的,有些则由 IGF-1。GH 和 IGF-1 的相对作用虽仍有争议,但在很多情况下二者是协同作用的。GH 对直线增长的作用,主要似由 IGF-1 介导,故 GH 失敏综合征病人是以此物刺激生长。胎儿和新生儿的直线生长无需 GH,故 GH 缺乏婴儿,出生时身长仍为正常,但子宫内 IGF-1 和 IGF-2 对胎儿生长则甚重要,而与 GH 无关。反之,出生后的正常直线生长则需赖 GH,这可由 GH 缺乏者的临床表现看到。GH 与 IGF-1 共同作用,可使直线生长大为加速,特别是在青春期,此时在性激素作用下,GH 和 IGF-1 水平都会增高。

GH 还能诱导脂解,刺激合成代谢,包括对氨基酸的摄取和蛋白合成。因此体内脂肪减少,去脂质量增加,出现正氮平衡。GH 的这些特征,在接受补偿疗法的 GH 缺乏儿童中,表现尤为突出。GH 能拮抗胰岛素的很多作用,故可认为有致糖尿病性。糖尿病者的黎明现象(dawn phenomenon),主要是由于 GH 的夜间分泌,而此时葡萄糖利用又减少,故有发生高血糖倾向。

## 生长激素缺乏

GH 缺乏原因甚多,如下丘脑/垂体病变,GHRH 受体突变,GH 基因突变,垂体激素联合缺乏,GH 受体突变,IGF-1 受体突变,放射,心理社会性隔绝等(第 235 章)。GH 缺乏的临床表现,决定于激素缺乏的起始时间和程度。GH 完全缺乏的儿童,直线增长徐缓(约 3 厘米/年),在标准生长曲线图上,很快即低于正常水平。GH 缺乏儿童骨骼比例仍正常,很多人由于脂解减少而显得矮胖而年轻。特别是在皮质醇缺乏的情况下,很易发生低血糖。

基础 GH 不能准确反映 GH 储备情况,而 IGF-1 与 IGFBP-3 水平减低,则符合 GH 缺乏。检测 GH 缺乏,最常用的方法是胰岛素诱导低血糖,它使中枢神经系统通路活化,促使 GH 和 ACTH 分泌(表 237-4)。胰岛素耐量试验(insulin tolerance test)须严密监护严重低血糖症状如精神错乱、意识抑制等。有癫痫发作和冠心病的患者,不可做此试验。疑为糖皮质激素缺乏者,胰岛素应减量(0.1~0.15 U/kg),胰岛素抵抗

(如肥胖)时则须增量。检测 GH 除胰岛素耐量试验外,还可以 L-多巴或精氨酸刺激。GHRH 刺激试验则尚未充分规范化,即使同一个体,似亦可出现相当变异,可能为生长抑素张力改变所致。

### 治疗

对已确诊 GH 缺乏的儿童,GH 补偿疗法有效,以使成年最终高度增加,至为重要。典型治疗方案为重组 GH(0.025 mg/kg)每日皮下注射。GH 治疗效验,决定于启用时间以及伴有其他激素缺乏者是否亦予补偿。在多激素缺乏情况下,甲状腺激素和皮质醇补偿,是 GH 收效所必需的。但性激素(特别是雌激素)可使骨骺闭合,而使直线生长受限。故 GH 治疗以青春期前更为有效;如需应用外源性性激素,剂量应小。GH 也能使 Turner 综合征(染色体 XO 状态)女孩●和终末期肾病儿童●的最终身长增加,美国食品与药品管理局(FDA)已批准这项治疗。

GH 补偿对成人有何功效虽有争议,但对器质性病因所致 GH 缺乏的成人,FDA 亦已核准 GH 治疗。孤立性特发性 GH 缺乏儿童,成年后复查只有约 1/3 发现有 GH 缺乏。因此所有这些病人到青春期应先复查,再继续或重启治疗。短期研究显示确有 GH 缺乏的成人经此处置,可使去脂体重增加,脂肪重量减少,自我健康感受亦有改善,但长期用药的安全性,资料仍嫌不足,也没有资料证明肌力和耐力取得有临床意义的明显提高。成人 GH 治疗是否会使与垂体功能减退有关的死亡率增加,亦待澄清。成人小剂量治疗时不良反应与儿童不相上下,推荐起始剂量为每日 0.3 mg。GH 治疗获得性免疫缺陷综合征的虚弱,虽已为 FDA 核准,但危重病人短期应用以减轻急性分解代谢情况,却可使死亡率增加,因此这类病例应用应严加节制。

## 生长激素过多:肢端肥大和巨人症

### 病因和发生机制

垂体产 GH 肿瘤为生长激素细胞的瘤性增生,在垂体瘤中约占 10% ~15%(表 237-6)。产 GH 瘤常为混合瘤,分泌不只 1 种激素。约 40% 生长激素细胞瘤产生 PRL,有些病人可能是以高泌乳素血症有关症状(闭经、溢乳等)而来就医的。这些肿瘤可在形态学上分出另一亚类,即泌乳生长素细胞腺瘤(mammosomatotroph adenomas)。产 GH 瘤还能同时分泌糖蛋白激素,最常见的是共同 α-亚单位(10% ~30%),TSH 亦偶有之。

有关垂体产 GH 瘤的病因方面,现已取得长足进步。异位(常为类癌或胰岛)产生 GHRH 可致肢端肥大虽已充分肯定,但实为一罕见病因(<1%),可使生长激素细胞增生。生长激素细胞腺瘤中,35% ~40% 有 Gs α-亚单位突变,其余 60% ~65% 的分子缺陷仍待澄清。

### 临床表现

GH 分泌瘤可使成人肢端肥大,儿童如在骨骺闭合前 GH 分泌增多,将致巨人症(gigantism)。美国肢端肥大症的年发生率约百万分之三,男女发病数相当,以年届三、四旬时最为常见,而 GH 分泌过多一般已历 10 年。肢端肥大症的临床特征归纳如表 237-7。最突出的改变一般在面部和手足。通常是由面部改变而疑及此症,如下颌(前突)、鼻、唇和鼻窦增大(后者可致额突)(图 237-1)。口腔改变如错𬌗(malocclusion),牙间隙增大、舌增大等,故牙医亦可发现此症。由于声带和咽喉软组织改变,可使患者带有空洞样共鸣声。咽部软组织阻塞可致睡眠性呼吸暂停(sleep apnea),但也可能是中枢性病变所致。少数肢端肥大者戴戒指,是因为肢体早已增大而难以脱除了;患者一般都有鞋的大小和宽度不断增加的历史。与肢端肥大症患者握手,常给人以被湿润的生面团包

**表 237-7**

**肢端肥大症的临床表现**

| 临床表现 | 例数* | 岁数/频度 |
|---|---|---|
| 诊断时年龄 | 885 | 42 岁 |
| 诊断迟延 | 680 | 8.7 年 |
| 性别(男性%) | 1331 | 48% |
| 肢端/面部改变 | 595 | 98% |
| 月经稀少/闭经(女) | 366 | 72% |
| 多汗 | 751 | 64% |
| 头痛 | 825 | 55% |
| 感觉异常/腕管 | 725 | 40% |
| 阳痿(男) | 355 | 36% |
| 高血压 | 630 | 28% |
| 甲状腺肿 | 705 | 21% |
| 视野缺损 | 993 | 19% |

* 由 Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am, 1992, 21:597 -614.

围的感觉。跟垫增厚(可由放射线检测)与 IGF-1 水平及本病的其他临床征象极为平行。关节炎(手、足、髋、膝)常见(75%),系软骨和骨膜增生过度所致。约半数病例有腕管综合征(carpal tunnel syndrome)。皮肤改变如皮褶增多,眉和前额处尤甚。皮肤常为油性,系皮脂腺功能增加和出汗所致。皮赘常见,且与结肠息肉的存在相关。妇女可见溢乳,PRL 增高时,无论男女生育功能都会失常。头痛,视野缺损和其他神经症状当视肿瘤生长部位和程度而定。

肢端肥大症者的死亡率,约为常人的 2~3 倍。死亡率增高,大多是由于心、脑血管病,部分亦与肢端肥大者高血压(25%~35%)和糖尿病(10%~25%)发生较多有关。有证据表明大部分肢端肥大症者都有心脏肥大,包括冠状动脉缺血和充血性心力衰竭在内的显症性心脏病,约见于 15%~20% 病人。睡眠性呼吸暂停可能诱发心律失常。患者发生癌前性息肉和结肠癌的风险也增加,男性患者一般都应作结肠镜筛检,特别是 50 岁以上已有皮赘出现的病人。鉴于肢端肥大症的有碍观瞻、代谢并发症和死亡率增高,故应强调早期诊断,以便及时给予适当治疗,而使 GH 水平降至正常范围。




图 237-1 肢端肥大症的临床特征。这是一位 64 岁女性患者先后拍下的相片。多年来患者面容不断变得粗陋,包括鼻和嘴唇增大,额向前突。此外还有高血压、关节病和手增大(图中未表示)。(由 Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am,1992,21:597-614.)

## 诊断

由于 GH 分泌的脉冲式,而正常 GH 波动幅度又可能很大(>50 ng/mL),因此随机测得的 GH 水平对肢端肥大症的诊断意义不是很大。IGF-1 水平可视为 GH 生成的综合指标,以此筛检肢端肥大更为适宜。青春期和妊娠期,IGF-1 水平正常即可增高,随着年龄的增长而减低,故其正常范围须以年龄校正。IGF-1 水平与 24 小时 GH 生成率及疾病活动性极为平行。肢端肥大的最可靠试验是葡萄糖耐量试验(表 237-8)。肢端肥大症时,葡萄糖水平增高不能使 GH 水平减低:多克隆抗体免疫测定法 <1 ng/mL,更新单克隆抗体二位点法 <0.5 ng/mL。半数以上肢端肥大症者对 TRH 的应答是 GH 分泌反常增多。注意检查是否同时分泌 PRL,糖蛋白激素共同的 α-亚单位是反映肿瘤程度的另一指标。作出肢端肥大症的诊断后,应再由放射线检查,最好是 MRI,了解肿瘤生长程度。与 Cushing 病和泌乳素瘤不同,肢端肥大病人大多皆为大腺瘤。如未发现明显垂体瘤,应考虑是否为异位 GHRH 分泌导致生长激素细胞增生。

## 治疗

肢端肥大症的治疗目的是矫治或防止肿瘤的质块效应,减少由于 GH 生成过多所致发病率和死亡率。矫治此症,防止面容的继续损毁,可使软组织改变得到相应恢复,代谢紊乱亦得以改善。GH 水平减低虽可使症状减轻,但治疗的最终目标则是使 GH 和 IGF-1 水平恢复正常,防止肿瘤复发而又不致发生垂体功能减退。

约 60%~80% 微腺瘤病人,可由经蝶手术而使 GH 水平降至 5 ng/mL 以下。但如以更严格的标准进行评估,如口服葡萄糖耐量试验期间 GH 降至 2 ng/mL以下,或 IGF-1 水平恢复正常,则可发现不是所有病人的肿瘤皆已切实治愈。大腺瘤病人由手术治愈者虽较少(<30%),但 GH 水平一般仍能减低。

肢端肥大症的内科治疗为多巴胺激动剂,包括溴隐亭和生长抑素类似物如奥曲肽(octreotide)和兰瑞

**表 237-8**

**垂体功能亢进的备选试验**

| 激素 | 试验 | 说明 |
|---|---|---|
| 生长激素(GH) | IGF-1 基础水平 | IGF-1 水平增高(结合年龄及营养状况)符合肢端肥大症 |
| | 口服葡萄糖抑制试验:口服葡萄糖 75 g 测定 -30,0,30,60,90,120 分钟时 GH | 多克隆放射免疫法正常 GH 应抑制至 <1 μg/L,单克隆二位点法 <0.5 μg/L。肢端肥大症时可能增高 |
| 泌乳素 | 泌乳素基础水平 | 泌乳素增高(>200 μg/L)符合泌乳素瘤,如在 20~200 μg/L 之间应考虑其他病因性高泌乳素血症 |
| ACTH | 测定 24 小时尿中游离皮质醇量 | 尿中游离皮质醇水平增高提示 Cushing 病,但还有几种病因亦可致此 |
| | 过夜地塞米松抑制试验:午夜口服地塞米松(1 mg),8 AM 测定血浆皮质醇 | 正常人 8 AM 皮质醇应降至 <5 μg/dL,此试验正常可以除外 Cushing 病。还有几种病变亦可使抑制试验异常 |
| | 小剂量地塞米松抑制试验:地塞米松 0.5 mg q6h 共 8 剂,基础和服药结束后可测定 24 小时尿中游离皮质醇或 17-羟类固醇和上午血浆皮质醇与 ACTH | 17-羟类固醇应抑制至 <4 mg/24h;尿中游离皮质醇应 <20 μg/24h;血清皮质醇应 <6 μg/dL。皮质醇分泌不受抑制符合 Cushing 病诊断 |
| | 大剂量地塞米松抑制试验:地塞米松 2 mg q6h 共 8 剂,基础和服药后测定可包括 24 小时尿中游离皮质醇或 17-羟类固醇及上午血浆皮质醇和 ACTH | 大剂量试验旨在鉴别 Cushing 病(垂体腺瘤)、异位性 ACTH 生成和肾上腺腺瘤。17-羟类固醇抑制 50% 或尿中游离皮质醇抑制 90% 提示 Cushing 病。抑制 <50% 提示异位 ACTH 及肾上腺腺瘤。ACTH 水平低亦符合肾上腺腺瘤 |
| | CRH 试验:静注羊 CRH 1μg/kg,测定 -15,0,15,30,60,90,120 分钟时血浆 ACTH 和皮质醇 | Cushing 病时 ACTH 常增加 50%,皮质醇增加 20%;肾上腺腺瘤时 ACTH 抑制。异位分泌 ACTH 时,基础 ACTH 和皮质醇水平高且不受 CRH 影响 |
| | 岩下窦 ACTH 取样:岩下窦插管(最好双侧)取样,以其血浆 ACTH 值与同时采取的末梢血样测得值比较。可与 CRH 激发试验结合进行 | Cushing 病时岩窦/末梢血中 ACTH 之比至少为 2,CRH 后至少为 3;异位性 ACTH 时,岩窦/末梢之比 <1.5 |
| TSH | 基础性甲状腺功能试验 | 游离甲状腺激素水平增高的情况下,TSH 仍失于正常甚至增高,符合产 TSH 肿瘤及其他病因性 TSH 分泌失当 |
| | 游离 α-亚单位水平 | 游离 α-亚单位水平增高且 TSH 亦失当增高,提示产 TSH 肿瘤 |
| FSH,LH | 基础性 FSH,LH,睾酮测定 | 男子 LH 及睾酮水平增高符合产 LH 肿瘤。FSH 增高而睾酮正常低值,如无原发性性腺衰竭,提示产 FSH 肿瘤。女子由于月经周期和绝经期改变,故对其激素分泌过多情况甚难评估 |
| | TRH 试验:静注 TRH 200 μg,测定 0,20,60 分钟时 FSH、LH、FSHβ 和 LHβ 亚单位 | LH、FSH 或其游离 β 亚单位如增高提示产促性腺激素腺瘤 |

ACTH = 促肾上腺皮质激素;CRH = 促肾上腺皮质激素释放激素;FSH = 卵泡刺激素;IGF = 胰岛素样生长因子;LH = 黄体生成素;TRH = 促甲状腺素释放激素;TSH = 促甲状腺激素。

肽(lanreotide)。两类药物收效如何,决定于瘤细胞受体之有无和密度。溴隐亭虽能使很多病人的 GH 和 IGF-1 水平减低,但降至正常水平者则仅约 1/3 病例。生长抑素类似物几能使所有病人的 GH 和 IGF-1 水平减低,IGF-1 达到正常水平的也在半数以上。●约半数病人的肿瘤稍见缩小。未能由手术及放疗治愈的病人,可以奥曲肽辅助治疗。现在已有长效奥曲肽及其他生长抑素类似物制品供应,可供肌肉注射 2~4 周 1 次。生长抑素类似物的副作用有腹泻和胆石症风险增高,但因胆囊炎而需胆囊切除者亦罕有之。卡麦角林(cabergoline)由于价廉易用,常在生长抑素类似物前先为试用,但用后者疗效较高,故多数病例最终还是以此辅助治疗。此外,有些病例还可从两类药物联合治疗获得累加效应,而各药所用剂量又较小,不致发生不良反应。培维索孟(pegvisomant)是新近推出的可用于肢端肥大症治疗的药物。它是生物合成的 GH 同类物,可以阻止 GH 与其受体结合。90% 以上病例用药后,IGF-1 水平恢复正常,临床功效亦与此相当。●本品须每日皮下注射,长期用药经验还很有限。因此一般是在其他疗法未获理想疗效时才以本品治疗。

肢端肥大症不推荐以放射为其主要疗法,因为减低 GH 水平需很长时间(5~10 年),而发生垂体功能减退和前述其他并发症的发生率又很高。但大腺瘤病人如经蝶手术及内科治疗后,GH 水平或质块效应仍持续存在,亦可用作辅助治疗。近来资料提示伽马

刀可能是肢端肥大症的最有效放疗方式。

## 泌乳素

泌乳素(PRL)和生长激素(GH)似来自一共同祖基因,故两者结构相似,功能上也有某些重合处。*PRL* 基因位于 6 号染色体,为泌乳素细胞中一种由 198 个氨基酸构成的蛋白(23 kD)编码。PRL 有 3 个分子内二硫键,分子高度变异可能是二聚体或蛋白聚合体的影响。虽然放射免疫测定时的 PRL 是以分子量更大的形式参与反应,但其生物学活动性则已减低。雌激素刺激泌乳素细胞增生,故妇女的细胞数量多于男子,妊娠期增多约占垂体细胞的 70%。

PRL 分泌是由多巴胺的强烈抑制进行调控的,通过泌乳素细胞上的 $D_2$ 型受体作用。下丘脑的两种肽:TRH 和 VIP,泌使 PRL 的合成和分泌。甲状腺功能减退时,TRH 输出增多,可使泌乳素细胞对 TRH 的敏感性提高,致有高促乳素血症发生。哺乳时 PRL 增高,除多巴胺减少外,可能还与通过受体使环磷酸腺苷(cAMP)增加的 VIP 作用有关。垂体中亦有 VIP 发现,可能在此对 PRL 的自分泌或旁分泌起调节作用。现已发现有一种称为 PRL 释放肽(PRLrp)的下丘脑新肽,可使垂体释放 PRL,但它在人体的确切生理作用现仍未详。在平衡上,多巴胺抑制对 PRL 分泌影响显著,因此垂体柄切断后,垂体激素中只有 PRL 是增加的。很多药物都能刺激 PRL 分泌,很多是由于干扰多巴胺的分泌或作用而收效的(表 237-2)。

PRL 分泌也是脉冲式的,睡眠、应激、胸壁刺激和妊娠时分泌增加。妇女 PRL 水平,一般在 15 ~ 20 ng/mL 以下,男子为 10 ~ 15 ng/mL。PRL 的主要作用是诱导和保持泌乳。但 PRL 还与几种组织中的特异受体结合,乳腺、性腺、淋巴细胞和肝中皆有此受体。妊娠时 PRL 水平增高,连同其他有关激素(雌激素、孕酮、甲状腺激素、皮质醇和胰岛素)促使乳腺上皮增生,诱导乳汁合成。妊娠期间雌激素和孕酮水平增高,对泌乳有抑制作用。产后这些类固醇激素迅速下降,哺乳即可开始。促使催乳素(催产素)(oxytocin)分泌的神经通路,发出“放行”(let down)反射,即可对吸吮作出泌乳反应。产后早期 PRL 分泌是由哺乳的吸吮刺激的,但随着时间的推移,吸吮次数的减少,这种反应亦渐衰减。PRL 对促性腺激素也有抑制作用,也许是由于对产 GnRH 神经元的直接作用。因此哺乳能抑制排卵。PRL 对其他组织的作用尚未尽悉。羊水中 PRL 水平甚高,它是胎盘的蜕膜层产生的。

## 泌乳素缺乏

PRL 缺乏罕见,主要见于激素联合缺乏时。PRL 水平只达到或低于放射免疫测定时的检出度,TRH 刺激后 PRL 水平不见增长,即可诊断泌乳素缺乏。现在发现的 PRL 缺乏的唯一后果是产后无泌乳,对乳腺及其他组织发育则皆未发现有何影响。

## 高泌乳素血症

### 病因和发生机制

高泌乳素血症(hyperprolactinemia)可能由于控制 PRL 分泌途径的药物学效应,或为 PRL 产生与清除的生理或代谢性影响,也可能是肿瘤性原因造成的(表 237-2)。泌乳素瘤(prolactinomas)是泌乳素细胞的瘤性生长,也是垂体腺瘤中最常见的一种(25% ~ 40%)。有关泌乳素瘤的病因,是围绕影响泌乳素细胞生长和 PRL 分泌的激素刺激提出的。雌激素是促使泌乳素细胞增生的强烈刺激物。大鼠长期接触雌激素,能诱导泌乳素细胞增生和泌乳素瘤形成,但在人类,尚未发现雌激素(如口服避孕剂)与泌乳素瘤发生率有明显联系。在罕见情况下,雌激素有可能对原已存在的泌乳素瘤起到刺激增长的作用,妊娠期雌激素水平极高时,可能使约 25% 大型泌乳素瘤在妊娠期更为增大。多巴胺张力减低,可使 PRL 增加,但未发现能引起泌乳素瘤。切除泌乳素瘤后,PRL 分泌动态一般即可恢复正常,可见并无潜在的下丘脑异常存在。对数量较少的泌乳素瘤所作肿瘤 DNA 分析,符合单克隆性病因,但泌乳素瘤的分子缺陷仍待澄清。散发案例报道中,虽有 *ras* 突变和其他癌基因报道,但在多数泌乳素瘤中皆未发现。

绝经期前妇女绝大多数都是微泌乳素瘤(microprolactinomas),而男子及绝经后妇女则以大腺瘤较多。绝经前妇女以小肿瘤为主,可能与认识上的偏误有关,即这类病人的 PRL 水平增高,能引起临床征象(闭经、溢乳、不育等)。男子和很多老年妇女可能都有亚临床性泌乳素瘤存在,因为尸检统计约 10% 的

人有 PRL 阳性微腺瘤发现。

## 临床表现

高泌乳素血症可使绝经期前妇女发生溢乳和月经稀少或闭经。雌激素促使 PRL 诱导溢乳,这可以解释何以绝经期后妇女和长期性腺功能减退的妇女中溢乳较为少见。闭经主要是由于 PRL 对 GnRH 的抑制作用,虽然 PRL 在垂体和性腺水平也有抑制作用。闭经与不育相关,故 PRL 水平应列为不育症激素检查中的常规项目。雌激素缺乏能造成性欲减低、阴道干燥和交媾困难(dyspareunia)。长期雌激素缺乏,还能使一些妇女发生骨质稀少(osteopenia)。部分患者出现多毛症(hisurtism),而有肾上腺雄激素水平增高。口服避孕剂可能掩盖月经稀少/闭经现象,停药后始见明显。绝经期后妇女泌乳素瘤的发现,往往是由于质块效应而不是肿瘤的激素效应。

男子的高泌乳素血症可使性腺功能减退,LH 和 FSH 水平受到抑制,睾酮水平低下。性腺功能减退引起性欲减低、阳痿和不育,乳腺发育及溢乳亦偶见。性欲减低也可能反映 GnRH 的抑制,因为睾酮补偿不像高泌乳素血症的抑制作用那样有效。因性功能失常而来检查的男子中,约 1% ~2% 发现高泌乳素血症。

## 诊断

必须对高泌乳素血症的 4 种主要原因进行区分,才能施加正确治疗:(1)生理/代偿性高泌乳素血症;(2)药物性高泌乳素血症;(3)下丘脑或垂体柄受压;(4)泌乳素瘤(表 237-2)。除妊娠和肾衰竭外,由于生理性原因引起的 PRL 增加,幅度甚小(一般 <50 ng/mL),复查时可能已不复有。轻度高泌乳素血症患者,皆应仔细了解用药史,因为很多药物都能刺激 PRL 分泌。特别是亲精神药物,可因减少多巴胺生成或阻滞多巴胺作用而使 PRL 水平增高。药物引起的高泌乳素血症,一般都在 100 ng/mL 以下。各种鞍上和鞍旁肿块性损害,亦可因压迫下丘脑或垂体柄而使血中泌乳素水平增高(一般在 20 ~100 ng/mL)。除非已有充分证据肯定高泌乳素血症是生理或药物性原因所致,否则即使是轻度高泌乳素血症患者,亦应作 CT 或 MRI 检查,以对特发性高泌乳素血症、微泌乳素瘤和其他因压迫垂体柄使到达泌乳素细胞的多巴胺减少的大型肿块性损害等进行鉴别。作二位点法测定时,有一点要特别引起注意,即 PRL 水平极高的病人,由于"钩形效应"(hook effect)可使其 PRL 水平似为正常或只轻微增高。为防止这种情况的发生,对 PRL 水平正常或微增的大腺瘤病人,都应在 1:100 稀释后复查 PRL,这样才能使试样中发生"钩形效应"的 PRL 水平大为提高。如放射检查未发现垂体损害,亦未发现高泌乳素血症的生理和药物性病因,就可诊断为特发性高泌乳素血症。它可能是当前影像技术尚难确认的微泌乳素瘤,也可能是下丘脑对 PRL 分泌的调节失常所致。这些病人是否应予治疗,当视高泌乳素血症的临床影响而定。随访数年,很少有人发展为大肿瘤,MRI 上出现微腺瘤征象的也只有 10% ~15%,约 1/3 病例的高泌乳素血症已不复有。

## 治疗

泌乳素瘤的自然病史,已在几组病例中进行过评估。虽然大型泌乳素瘤显然是由较小损害发展来的,但由微泌乳素瘤发展为大腺瘤的情况是很少的(约 7%)。微腺瘤病人观察 3 ~5 年不作治疗,20% ~30% PRL 水平减低,增高的不到 10%。PRL 减低可能是由于肿瘤的自发性梗死。由于生长速率甚慢,因此对微泌乳素瘤只作监护不予治疗是合理的,除非高泌乳素血症已引起症状须予矫治。

如高泌乳素血症引起性腺功能减退、骨质稀少或不育,治疗首选多巴胺激动剂如溴隐亭或卡麦角林。80% ~90% 病人经多巴胺激动剂治疗可使 PRL 水平恢复正常,闭经-溢乳亦可矫治。溴隐亭一般以半片(1.25 mg)开始,睡前服用,可稍进食以防副作用(恶心、头晕、嗜睡、鼻塞等)。适应后,可在数周中缓渐增量。终量一般为 2.5 mg 每日 2 ~3 次,进餐时服药,但也可能要用到 20 mg/d。在 PRL 水平已取得充分抑制后,应给予最低有效量。卡麦角林更为有效,副作用也比溴隐亭少,还有一个优点,就是只需每周服药 1 ~2 次。

大泌乳素瘤病人在溴隐亭治疗下,肿瘤可能大为缩小,约 40% 缩小 50% 以上,约 25% 缩小 25% ~50%,其余则收效甚微或无。卡麦角林疗效更好。视野缺损是反映肿瘤大小的极为敏感指标,约 90% 病例皆可取得改善。因此只要尚未因肿瘤迅速发展或近期肿瘤出血而危及视力,一般皆以卡麦角林为一线治疗。停药后,10% ~20% 病例 PRL 水平仍可保持正常,70% ~80% 肿瘤大为缩小的病例,停药后肿瘤也不致再次增长。肿瘤极大而缩小极为明显的病人,

如拟停药亦须极为审慎。有些病例的泌乳素瘤对多巴胺激动剂似有抗性，但认定这点，必须注意病人是否确已遵嘱服药，肯定所治损害确为泌乳素瘤而非其他病因性高泌乳素血症。这类病例改用一种多巴胺激动剂可能收效，培高利特(pergolide)是另一种多巴胺激动剂，减低 PRL 水平和使泌乳素瘤缩小的疗效已被证实，但用于此症的治疗，尚未为美国食品药品管理局(FDA)所批准。也可作经蝶骨进入的手术治疗。微泌乳素瘤经蝶手术的初步缓解率(70% ~ 80%)虽佳，但远期复发者约见于 20% 病例。大泌乳素瘤手术的初期缓解率接近 30%，复发率相似。放疗应只限于内、外科治疗无效的大腺瘤病人，一般是用伽马刀。

溴隐亭治疗不育或有可能妊娠者用药问题，须特加提及。高泌乳素血症病人经溴隐亭治疗，80% ~ 90% 能诱导排卵。虽然尚未发现溴隐亭与先天性畸形及妊娠期间并发症有关，但多数内科医师和病人仍愿尽量不在妊娠期间用药。为此一般是建议选择一种屏障性避孕法，直至恢复正常月经周期 2 ~ 3 次后。此后如月经过期确定妊娠，即可停药，如此胎儿接触溴隐亭亦不过 3 ~ 5 周。目前有关卡麦角林对妊娠结局的安全资料，还很有限，因此如患者有妊娠意愿，选用溴隐亭更为适宜。妊娠期间又发生肿瘤增大症状(头痛、视野缺损)的，微腺瘤患者中不到 2%，大腺瘤病例中则为 26%。如发生症状，应作 MRI 和正规视野检查。如有视野缺失或肿瘤增长迹象，应再予溴隐亭治疗，以缩小肿瘤。测定 PRL 水平则意义不大，因为妊娠期间正常即有 PRL 增高，而肿瘤虽在增大，其 PRL 产量亦未必明显增加。由于肿瘤增长问题以大腺瘤病人为多，因此大腺瘤妇女只要尚有生育力，妊娠前应考虑是否先作经蝶减压。

## 促肾上腺皮质激素(ACTH)

### 结构

ACTH 为一 39 氨基酸肽，来自前体多肽 POMC (241 氨基酸)，它为几种肽编码，包括一种氨基端肽、接合肽(joining peptide)、ACTH 和 β-促脂素(β-LPH)(第 235 章)。POMC 编码肽类中，除 ACTH 外，功能作用皆未充分明了。在 POMC 刺激情况下，除 ACTH 外 β-LPH 也能刺激黑素细胞而致色素沉着。β-LPH 还能进一步处理为 α-促脂素和 β 内啡肽。ACTH 的生物学活性部分，在于 39 个氨基酸中的前 18 个。但由于包括最初 24 个氨基酸的合成肽替可克肽(cosyntropin)半衰期较长，故临床用于肾上腺皮质功能测定。ACTH 的半衰期较短(<10 分钟)，分泌脉冲稀疏。前体肽如 β-LPH 水平不一定与 ACTH 平行，因其清除速度较慢。肾衰竭时 β-LPH 亦增高，而 ACTH 则否。如有肿瘤性异位 ACTH 生成，其前体肽或其加工产物水平可能增高。POMC 基因亦可由变通转录起始点表达，而在异位肿瘤中产生畸变 POMC 转录物。

ACTH 的主要作用是刺激肾上腺产生皮质醇。它还能促使肾上腺雄激素和盐皮质激素的分泌，但后者主要是由非 ACTH 依赖性机制控制的(第 240 章)。因此 ACTH 缺乏时，盐皮质激素功能仍能保持，这与原发性肾上腺功能减退时不同，后者糖皮质激素和盐皮质激素功能都已丧失。

ACTH 与高亲和性受体结合，它是七次跨膜类(seven transmembrane class)受体之一，与 G 蛋白相连。ACTH 起促激素(trophic hormone)作用，也能使皮质醇及其他肾上腺类固醇立即分泌。长期 ACTH 刺激下，可使肾上腺增生、增大。反之，ACTH 缺乏则可使肾上腺萎缩；要使类固醇合成恢复正常，需经 ACTH 的数日刺激。

ACTH 分泌由下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴调节。下丘脑 CRH 是促使 ACTH 分泌的最重要刺激物。CRH 为一 41 氨基酸肽，产于下丘脑室旁核以及神经系统和末梢组织的其他部位(第 235 章)。CRH 受体结构上与七次跨膜 G 蛋白耦联受体的降钙素/VIP/GHRH 亚族相关。CRH 除促使 ACTH 分泌外，还能促使环磷酸腺苷(cAMP)生成，POMC 基因转录增加。CRH 长期刺激下，促肾上腺皮质激素细胞亦可增生，异位 CRH 生成时即有此情形。

单独应用精氨酸加压素(AVP)，对 ACTH 有轻微刺激作用，与 CRH 合用则有协同作用，随同 CRH，对 ACTH 分泌发挥生理性刺激作用。约半数含 CRH 的室旁核神经元，亦含 AVP。但 CRH 和加压素并不都是协调释出的，如应激状况下，即已发现是对 CRH 神经元中含加压素的亚群选择性激活。还有几种下丘脑因子(血管紧张素 Ⅱ，VIP，胃泌素释放肽，儿茶酚胺)，也能促使 ACTH 分泌，有些是通过对 CRH 的刺激，有些则是作用于垂体水平。糖皮质激素能抑制 ACTH 的分泌，它是在下丘脑和垂体两个层面作用的。皮质醇与糖皮质激素受体结合，并与 POMC 启

动子中糖皮质激素负反应成分相互作用,抑制 POMC 基因转录。皮质醇也能抑制 ACTH 分泌,而使 CRH 的 ACTH 释出反应削弱。因此 ACTH 对 CRH 刺激的反应,与周围皮质醇浓度有关,夜间皮质醇水平低,反应亦最强烈。皮质醇抑制 CRH 产生,亦可在更高的 CNS 水平作用。糖皮质激素对下丘脑-垂体-肾上腺轴长期抑制后,内源性 CRH 分泌量似已成为限速因素,可能须经数月时间才能恢复。

血浆 ACTH 以离散脉冲方式(discrete pulses)分泌(10～80 ng/mL),大致每小时 1 次。由于 ACTH 水平差异很大,随机测得的数据意义不大,因此临床试验大多依托于皮质醇或其代谢物水平,它们能反映 ACTH 的总体效应。ACTH 分泌有明显昼夜节律,以夜间入睡数小时后最高。ACTH 又能诱导皮质醇分泌的昼夜节律。皮质醇水平以清晨最高,午后至黄昏降至低谷。Cushing 病患者,ACTH 分泌的昼夜节律性消失或甚迟钝。各种类型的应激形式,包括精神刺激如恐惧、体育竞赛前、手术等,都能刺激 ACTH 的分泌。抑郁时下丘脑－垂体－肾上腺轴激活,故能干扰地塞米松的抑制作用。低血糖是通过中枢机制诱导 ACTH 分泌的。由此引起的皮质醇分泌增加,是促使葡萄糖生成增多的几种反调节机制之一。胰岛素诱导低血糖,也为检测下丘脑－垂体－肾上腺轴完整性提供了一项可用机制(表 237-4)。严重外伤和感染可使一系列细胞因子活化,促使 CRH 和 ACTH 分泌。由于这些情况时皮质醇水平增长可达 10 倍之多,故病情严重的肾上腺功能障碍病人,遇此情形可能须对所用皮质醇补偿剂量酌为调整。

## ACTH 缺乏:继发性皮质醇缺乏症

继发性皮质醇缺乏(secondary hypocortisolism)所致糖皮质激素缺乏症如恶心呕吐、软弱、疲惫、发热、低血压等。除皮质醇水平减低外,实验室检查改变还有血钠减低、低血糖、嗜酸性粒细胞增多等。继发性肾上腺功能减退时的皮质醇缺乏程度,视病因而定,但一般都不像原发性肾上腺功能减退时那样显著,而且继发性减退时,盐皮质激素功能还是存在的。因此容积缺失的临床表现不很明显,血钾增高也不是 ACTH 缺乏的表征。由于继发性肾上腺功能减退时,ACTH 水平低下,故无原发性减退时那样的色素沉着。妇女可因肾上腺雄激素的减少而使性欲减低,腋毛、阴毛脱失。

ACTH 缺乏的最常见病因是外源性糖皮质激素治疗时对下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制。突然停用糖皮质激素或因并发严重疾病而致需要增加,亦可出现缺乏症状。先天性 ACTH 缺乏类型罕见;如有,常伴有其他垂体激素的缺失,但获得性孤立性 ACTH 缺乏亦诚有之,特别是淋巴细胞性垂体炎的妇女。

ACTH 储备通常皆以 CRH 或胰岛素耐量试验进行检测。疑为肾上腺功能不全者,诱导低血糖前务须审慎。胰岛素诱导低血糖激起的中枢性反应神经低血糖症(neuroglycopenia),类似促使 ACTH 分泌的应激现象,但尚非此现象的全貌。CRH 试验(羊 CRH 1 mg/kg 静注)可用于下丘脑性和垂体性 ACTH 缺乏的鉴别,因为大多数下丘脑功能失常病人仍能诱导 ACTH 应答,低血糖反应则甚迟钝。除胰岛素耐量试验外,亦可改用美替拉酮试验。美替拉酮试验是另一种胰岛素耐量试验,因其阻断 11－羟化环节,抑制皮质醇生成,从而促使 ACTH 分泌和肾上腺类固醇前体(如 11－脱氧皮质醇)增多。患者应严密监护肾上腺功能减退症候,美替拉酮只能用于至少尚有一些肾上腺皮质功能表现的病例。以 $ACTH_{1-24}$(替可克肽,24 肽促皮质素〈cosyntropin〉)进行 ACTH 刺激试验,能准确测定原发性肾上腺皮质功能减退,而对继发性改变则不能作出准确评估。但是也有人报告另一种 1 μg 的小剂量 ACTH 刺激试验,可用于继发性肾上腺功能不全的诊断。

ACTH 缺乏可以糖皮质激素补偿治疗,剂量应因人制宜,主要根据临床情况,即在糖皮质激素缺乏与过多表现之间取得平衡。患者应佩戴医疗警示标记(MedicAlert tags),了解皮质醇缺乏的警示症候,如恶心、呕吐、腹痛、低烧、疲惫、体位性头晕等。发病期间应予应激量糖皮质激素。缺乏 ACTH 无需补偿盐皮质激素。

## CUSHING 病

### 病因和发生机制

垂体瘤所致**Cushing 病**时,ACTH 产生增多(第 240 章),应与其他各种病因性**Cushing 综合征**(糖皮质激素过多)区分开来,后者包括肾上腺性皮质醇过多、异位性 ACTH 和 CRH 生成以及可使皮质醇生成过多的生理状态。Cushing 综合征中,约 60%～70% 为 Cushing 病。10%～15% 垂体瘤分泌 ACTH。妇女中 Cushing 病发生率约为男子 8 倍,此中原委仍未明了。

Cushing 病的原因，分歧已久。根据 CRH 能促使促肾上腺皮质激素细胞增生，而有些 Cushing 病人的垂体病理检查亦已发现促皮质激素细胞增生，符合下丘脑病因所致 Cushing 病的观点。有些似已由经蝶手术取得治愈的 Cushing 病，后又复发，亦可以此解释。另一方面，产生 ACTH 的垂体肿瘤也像其他垂体瘤一样，大多是单克隆性的。但促肾上腺皮质激素细胞原发缺陷亦已获得几份临床观察的支持。首先，促皮质素腺瘤切除成功的病例，术后下丘脑-垂体-肾上腺轴大多表现抑制，提示 CRH 是减低而非增高。其次，很多 Cushing 病患者，外源性 CRH 作用有效，提示内源性 CRH 水平不高。总体言之，绝大多数 Cushing 病可能是垂体水平的原发缺陷，只有少数病例可能是下丘脑调节失常引起的。还有少数引起 Cushing 综合征的促肾上腺皮质激素细胞增生病例，是由于附近有产生 CRH 的鞍内神经节细胞瘤，或有异位分泌 ACTH 的癌瘤等继发影响。

与其他垂体肿瘤不同，分泌 ACTH 的肿瘤，绝大多数（80% ~90%）诊断时都是小腺瘤。但在肿瘤生长较大前，已可由皮质醇过多的临床症候发现促肾上腺皮质激素细胞腺瘤。高水平皮质醇，对肿瘤增长可能也有限制作用。分泌 ACTH 的大腺瘤，常有局部侵袭性。

## 临床表现

Cushing 病的临床征象，是由于糖皮质激素过多、ACTH 分泌过多和其他 POMC 肽产物引起的。Cushing 病的表现轻重差异很大，似不仅反映游离皮质醇水平，而且与病程长短可能还有对糖皮质激素作用的敏感性等有关。表现多端的典型病例（图 237-2），根据临床症状和体征即可迅速识别。但在本病早期和轻型病例，要对 Cushing 病的临床征象与正常人群中亦可见到的类似情况区别开来，可能是极富挑战性的。临床臆度非常重要，这样在从事实验室检查前，会先作筛检。另一方面，要对每一位肥胖、高血压和葡萄糖耐受不良的人进行甄别，但不是都作正规检查。表 237-9 中所载很多特征，有些对 Cushing 病是比较特异性的，如脂肪向心性分布和典型“水牛背”、“满月脸”、锁骨上区脂肪沉积而四肢脂肪甚少等，就比一般性全身肥胖的意义高出很多。皮肤条纹宽（ >1 cm）而发紫，系类固醇作用使皮肤变薄，应与较常见的“牵张标记”（“stretch marks”）区别。由于皮肤变薄和毛细血管质脆，还可出现很多自发性淤斑。近端肌软弱是糖皮质激素过多的另一表现。如有骨质稀少和血钾减低，也是符合 ACTH 过多的客观证据。




**图 237-2** Cushing 病的临床特征。患者为一 25 岁妇女，因严重 Cushing 病而来就医。A，Cushing 综合征的面容特征，注意面部红润、满月脸和多毛征。B，经蝶手术治疗收效后，皮质醇过多症候的戏剧性消失。（Beverly M. K. Biller 医师惠赠相片。）

表 237-9

CUSHING 病的临床特征

| | |
|---|---|
| **全身** | **生殖** |
| 肥胖(向心性分布) | 性欲减低 |
| "满月脸"和轻度突眼 | 月经稀少 |
| 锁骨上区脂肪增多和"水牛背" | **神经精神性** |
| 高血压 | 精神抑郁 |
| **皮肤** | 激惹和情感脆弱 |
| 色素沉着 | 精神病 |
| 面部多血质(红润) | **代谢** |
| 多毛症 | 血钾减低和碱中毒 |
| 皮肤变薄和紫色条纹 | 尿钙增多和肾结石 |
| 毛细血管质脆,易致青紫 | 葡萄糖耐受不良及糖尿病 |
| 痤疮 | 创口愈合障碍 |
| 水肿 | 感染抵抗力减低 |
| **肌肉骨骼** | 粒细胞增多和淋巴细胞减少 |
| 肌肉软弱(近端) | **肿瘤质块效应** |
| 骨质疏松和背痛 | 头痛 |
| | 视野缺失 |
| | 垂体功能减退 |

血钾减低是由于 ACTH 对盐皮质激素生成的影响,但也可能是由于皮质醇水平增高可使 11β-脱氢酶饱和(此酶在肾内可使皮质醇灭活),故皮质醇"溢出",作用于远端肾小管盐皮质激素受体。与 Cushing 病有关的色素沉着,虽不像 Addison 病和异位性 ACTH 综合征时那样显著,但结合其他症候,仍应想到 Cushing 病,也有助于与肾上腺性高皮质醇血症的鉴别。多毛症和痤疮是肾上腺性雄激素分泌增多所致,Cushing 病比肾上腺腺瘤时突出,因为腺瘤的主要产物是糖皮质激素。月经稀少/闭经可能有几种原因,包括雄激素对生殖轴的作用和糖皮质激素对 GnRH 的抑制,性欲减低可能亦缘于此。高血压和葡萄糖耐受不良是糖皮质激素过多引起的。免疫抑制、机会性感染和创口愈合不良,都很易致病。神经精神性症状如抑郁,Cushing 病时可能亦甚突出。未获治疗的 Cushing 病者,自杀发生亦多。

## 诊断

Cushing 综合征的筛检和鉴别诊断,是内分泌学上最大诊断难题之一(第 240 章)。多数病例对 Cushing 综合征的全面检查都能在门诊进行。首先确定患者是否确有皮质醇过多。确定 Cushing 综合征后,还要区分(1)肾上腺所致皮质醇过多;(2)垂体性 ACTH 过多(即 Cushing 病);(3)异位性 ACTH;(4)异位性 CRH(表 237-10)。

筛检皮质醇增多时,随机测得的皮质醇水平意义不大,因其分泌有时间差异。过夜地塞米松试验(overnight dexamethasone test)是应用最广的筛检试验(表 237-8),此试验正常,实际上即可除外 Cushing 综合征。但须注意:约 30% 住院病人和很多精神抑郁或在戒酒期间的病人,过夜地塞米松抑制试验也不正常。24 小时尿中游离皮质醇量增高,是皮质醇过多症的另一筛检方法。由于激素分泌的逐日性差异,故常连续留样送检 2 次。尿中游离皮质醇测定的敏感性和特异性,都高于过夜地塞米松抑制试验,特别是对住院病人而言。第三种测试方法是利用观察中发现的任何形式 Cushing 综合征时,皮质醇水平的昼夜差异都会消失。试验即发现午夜血清或涎液中皮质醇水平的增高。现在已有为病人检测后半夜涎液中皮质醇的全套试材。

证明皮质醇分泌确有增多后,下一步是要确定过多 ACTH 或皮质醇的来源。对此典型作法是先作小剂量再作大剂量地塞米松抑制试验(表 237-8 和表 237-10)。小剂量地塞米松试验能排除或证实 Cushing 综合征的存在。试验第二日,正常人血浆皮质醇将减至 5 μg/dL 以下,17-羟类固醇减至 2.5 mg/24h 以下,或尿中游离皮质醇减至 20 μg/24h 以下;而所有类型的 Cushing 综合征,都不能抑制到以上程度。

表 237-10

CUSHING 综合征鉴别诊断的试验*

| 病因 | 过夜地塞米松抑制试验 | 血浆 ACTH | 小剂量地塞米松 | 大剂量地塞米松 | 促皮质素释放激素刺激 ACTH | 岩窦/末梢血 ACTH 之比 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 正常 | 抑制 | 正常 | 抑制 | | 正常 | |
| 垂体 | 不抑制 | 正常或增高 | 不抑制 | 抑制 | 正常或增高 | >2 |
| 异位性 | 不抑制 | 增高或正常 | 不抑制 | 不抑制 | 无反应 | <1.5 |
| 肾上腺 | 不抑制 | 低 | 不抑制 | 不抑制 | 无反应 | |

*表中所列为典型反应。有些异位性 ACTH 生成能为大剂量地塞米松所抑制,或为 CRH 所激发。这类病例鉴别垂体性和异位性 ACTH 来源的最可靠方法是岩窦取样测定。

大剂量地塞米松试验是用于鉴别 ACTH 依赖和非 ACTH 依赖性 Cushing 综合征病因以及鉴别 ACTH 依赖性 Cushing 综合征的垂体和异位性病因的几种方法之一(表 237-10)。来自肾上腺的皮质醇过多是自主性的,由于是非 ACTH 依赖性的,故血浆和尿中皮质醇水平非地塞米松所能抑制,即使是用到大剂量。而且肾上腺源性 Cushing 综合征时,血浆 ACTH 水平是减低的,因为下丘脑-垂体轴已被抑制。垂体性和异位性 Cushing 病都是 ACTH 依赖性的,但对大剂量地塞米松的反应则不相同。垂体腺瘤对糖皮质激素抑制的调定点虽已有改变,但对大剂量地塞米松抑制的确切标准,仍有争议。大多数产生 ACTH 的垂体腺瘤病人,在大剂量地塞米松试验期间,17-羟类固醇应抑制到基线 50% 以下,尿中游离皮质醇抑制应在基线 90% 以下。

已知恶性促瘤患者,特别是肺小细胞癌、支气管/胸腺/胃肠道类癌、胰岛细胞瘤、甲状腺髓样癌等,应想到异位性 ACTH 综合征。血浆 ACTH 水平常极高( >200 pg/mL),并可伴有色素沉着。随肿瘤恶液质而迅速发生的极度高皮质醇血症,可使 Cushing 综合征的临床表现发生改变,而有明显虚弱、液体潴留、葡萄糖耐受不良、血钾减低、皮肤完整性差等症候。

典型异位 ACTH 综合征,甚易识别。但是有些肿瘤(特别是类癌),对地塞米松抑制反应与垂体腺瘤相似。如想到类癌,有时可由 CT 或 MRI 检出,但很多类癌都因太小,虽经以上检查,亦难窥悉。由于大剂量地塞米松试验有这些例外情形,因此又提出一些检查方法,以对异位性和垂体依赖性 ACTH 病因,再作进一步鉴别。美替拉酮试验的优点是由 11β-羟化酶抑制阻断皮质醇的产生。由于负反馈减低,垂体依赖性 ACTH 生成将表现为 ACTH 增多,促使肾上腺类固醇前体(如 11-脱氧皮质醇)的产生(表 237-4)。虽然异位产生的 ACTH 对皮质醇水平减低的反应大多迟钝,但也有一些对地塞米松反应不典型的异位肿瘤,美替拉酮试验时却很可能显示为阳性反应。

如根据临床情况、生化检验和影像检查,仍不能确定 ACTH 来源,近年来提出以岩下窦取样测定的方法,鉴别垂体性和异位性 ACTH。此法检查需要经验丰富的放射科专家配合,安全有效地完成岩窦插管(垂体静脉血进入此处)。由左、右岩窦和外周部位同时取血送检。如为产生 ACTH 的垂体腺瘤,则中枢和末梢血样中测得的 ACTH 水平应有阶差。应用 CRH 促使 ACTH 释出,可使阶差增大。无论左或右侧(中枢-末梢)如基础阶差 2:1,CRH 后为 3:1,提示 ACTH 来自垂体。如临床和生化检查提示为垂体瘤,应以 CT 或 MRI 作垂体影像检查。大多数分泌 ACTH 的垂体瘤都很小,故半数以上病例扫描皆为正常。

### 治疗

手术前正确诊断,对 Cushing 病的经蝶手术帮助极大。在有经验者主持下,75% ~90% 产 ACTH 微腺瘤的病人,可在第一次手术中取得治愈。但是像其他垂体瘤一样,大腺瘤的完全缓解率要低得多。手术取得缓解或治愈的病例,由于下丘脑-垂体轴的抑制,术后皮质醇过低应在意料之中。在对手术后类固醇撤出进行覆盖后,皮质醇补偿应逐渐减少,以利下丘脑-垂体-肾上腺轴的恢复。

如经蝶手术未成功,可再次手术,约 50% 病例可望缓解。如经蝶手术未能施行或已失败,应另以它法治疗,以防止长期皮质醇过多的不良后果。垂体放射一般列为 Cushing 病的二线疗法。此法治疗,对儿童和年龄较轻的病人,收效更好,但即使是年龄较大的成人,2 年内缓解率亦在 50% ~60%。为防止在此期间皮质醇过多的继续肆虐,一般仍须同时给予内科治疗。两侧肾上腺切除术是经蝶手术后严重皮质醇过多症的另一备选疗法。它能迅速、有效地降低皮质醇水平,但因皮质醇过多伴随的代谢和免疫改变,发病率和死亡率(可达 5%)也相对为高。近年来由于腹腔镜手术的应用,发病率已在减低。肾上腺切除后,患者须以糖、盐皮质激素维持,并有发生 Nelson 综合征的可能。

Cushing 病的内科治疗主要是为手术作准备,或在放疗收效前,控制皮质醇过多。由于多数垂体腺瘤对皮质醇水平的改变都能作出应答,可以产生更多 ACTH 的方法,"回避"某些治疗造成的肾上腺阻滞。抗真菌药酮康唑(ketoconazole),减少糖皮质激素的生物合成至为有效,也能抑制 ACTH 分泌,故已成为首选药物。其他备选药物还有美替拉酮、氨鲁米特(aminoglutethimide),米非司酮(mifepristone),依托米酯(etomidate),米托坦(mitotane)等。

## NELSON 综合征

Nelson 综合征最初是指两侧肾上腺切除后出现的垂体瘤。除垂体肿块增大外,特征为 ACTH 水平极高和色素沉着。这是高水平糖皮质激素反馈抑制消

失后,原有产生 ACTH 的肿瘤增长而来的。以肾上腺切除术治疗 Cushing 病后,有临床意义的 Nelson 综合征发生率各家报道不一,自 10% 至 50% 不等。Cushing 病患者作过肾上腺切除术后,应以影像检查和血浆 ACTH 水平测定进行随访,因为引起 Nelson 综合征的肿瘤侵袭性很强。如有质块效应或生长迅速,应作经蝶手术。术后放射收效更佳,但比起其他产生 ACTH 的腺瘤,效果似仍较差。

## 促性腺激素

(卵泡刺激素和黄体生成激素)

垂体糖蛋白激素有 FSH、LH 和 TSH。结构与 LH 极为相似的绒膜促性腺激素,是胎盘产生的。各种糖蛋白激素都各有一特异性 β 亚单位,与共同的 α 亚单位形成非共价二聚体。α 和单个 β 亚单位是由不同的基因编码的。β 亚单位基因在演化上有相关性,有一共同的基因结构,核苷酸和氨基酸序列同源。β 亚单位则因结构的相似性,故能与共同的 α 亚单位形成非共价二聚体。α 和 β 亚单位分别糖基化,这对激素的正确折叠、细胞内转运和分泌皆有重要作用。糖基化对生物学活性也是必要的,可能是对激素三极结构的影响。

LH 的半衰期(约 50 分钟)比 FSH(约 220 分钟)短,故分泌动态进行更快,尽管二者是在一起分泌的。FSH 和 LH 序列在保守半胱氨酸之间的差异,形成不同的"决定簇环",使激素能与特异受体结合。受体接触是由 α 和 β 亚单位构成的。FSH 和 LH 受体结构上也有相关性,都是 G 蛋白耦联七次跨膜受体族成员。LH 和 FSH 在受体结合后,即可刺激环磷酸腺苷生成、磷脂酰肌醇更新和钙的动用。

促性腺激素与性分化、性激素产生和配子生成等有关。促性腺激素的调节和生理作用男女迥异。男子的 FSH 受体位于睾丸的 Sertoli 细胞(支柱细胞)和精小管。而 LH 受体则在睾丸的 Leydig 细胞(间质细胞)。LH 促使 Leydig 细胞产生雄激素。FSH 主要与精小管中的精子成熟有关。因此 FSH 和 LH 共同诱导精子生成(第 247 章)。

女子的 FSH 受体位于粒层细胞(granulosa cells),在此诱导与雌激素生物合成有关的酶。LH 受体主要在卵巢的卵泡膜细胞(thecal cells)上,促使卵巢雄激素和类固醇前体的生成,后者转运到粒层细胞,芳香化为雌激素。月经周期中 FSH 和 LH 分泌形式,导致卵泡发育和成熟(主要是 FSH 介导的),继以排卵(主要由 LH 介导)和黄体类固醇的产生。

促性腺激素主要是由下丘脑十肽物 GnRH 调节。GnRH 受体是 G 蛋白耦联七次跨膜受体族的一员。GnRH 促使细胞内钙立即释出,继以细胞外钙的二相流入。GnRH 还激起磷脂酰肌醇的运用,产生二酰基甘油和肌醇三磷酸,二者共同作用于蛋白激酶 C 通路。促性腺细胞对 GnRH 刺激形式极为敏感,而持续性(不是脉冲式)接触 GnRH 则会使促性腺细胞丧失敏感性和对 LH 与 FSH 的抑制。促性腺细胞对 GnRH 的敏感性,受性激素(可能还有其他下丘脑肽如神经肽 Y〈neuropeptide Y〉)的调节。诱导排卵的促性腺激素突发性释出,部分即由于 GnRH 分泌增多的同时,GnRH 受体密度和雌二醇浓度增高。

胚胎发育期间,下丘脑－垂体－肾上腺轴即被激活。但生后 2 岁内,LH 和 FSH 水平下降,并保持抑制态势,直至青春期。儿童早期促性腺激素抑制的生理基础仍未尽悉,当与中枢神经系统对 GnRH 脉冲发生器的强烈抑制有关,因为垂体腺对外源性 GnRH 仍能作出应答。多数理论都认为青春期开始反映脉冲发生器的脱抑制。女孩的青春期在 8～13 岁,男孩为 9～14 岁。在青春期前后,夜间已能检测到睡眠相关性 LH 突发性分泌。此后 LH 波动频度和幅度即渐增加,白天和黑夜都能检测到 LH 的波动性。

妇女 GnRH 脉冲频率形式因跨月经周期而异(卷XIX)。GnRH 刺激加上卵巢的反馈性调节,构成复杂而协调的正、负激素信号,共同作用于促性腺细胞,以调节 LH 和 FSH 的分泌。典型的 28 日月经周期,由第 14 日的排卵而分为卵泡期和黄体期。长期接触低浓度雌激素是负反馈调节,抑制 GnRH 的释出;与此相反,LH 高潮前雌激素浓度的增加,是正反馈调节,使 GnRH 脉冲频率增加。GnRH 增加,加之促性腺细胞对 GnRH 的敏感性提高,迎来 LH/FSH 的高潮。黄体期促性腺激素脉冲频率是减低的。除了性激素的反馈调节外,卵巢肽如抑制素(inhibin),也有对生殖轴的调控作用。抑制素是选择性抑制 FSH,而不影响 LH 的分泌。抑制素 β 亚单位的同源二聚体(homodimer)即活化素(activin),作用相反,选择性刺激 FSH。循环中抑制素也是一种负反馈因素,卵泡发育时抑制 FSH。

围绝经期(perimenopause)的特征是卵巢功能的缓渐终止。经过数年行经后(有时是无卵或不规律行经),月经终止,即进入绝经期;通常发生在 50 岁

左右，但可有很大不同。此时卵巢中卵泡已尽，性激素的生成也发生改变，雌激素和孕酮产生甚少，但卵巢雄激素仍以较低水平产生，主要是由基质细胞产生的。雌激素和孕酮缓渐下降，反馈性抑制消失，LH和FSH水平明显增高。

男子的下丘脑-垂体-肾上腺轴调节相对稳定。青春早期，LH和FSH波动夜间和白天大约每小时1次。但正常人的LH脉冲频率也有很大差异。由于每次LH脉冲都会刺激睾酮分泌，故LH后也能见到睾酮脉冲，只是由于血清结合蛋白的存在（可使清除延缓）而稍削弱。虽然如此，LH脉冲频率徐缓的人，睾酮水平也能降至"正常"范围以下。睾酮抑制下丘脑-垂体轴，但其作用部分是由芳香化为雌激素介导的，这可以从少数因芳香酶缺乏而使睾酮不能转化为雌激素的病例得到证明。性激素的抑制作用，主要发生在下丘脑水平，但也有证据提示对垂体水平的促性腺细胞，也有轻度抑制作用。但与妇女不同，男子激素水平没有类似绝经期那样的突发性改变，只是随着衰老的进行，睾酮水平也会缓渐下降，LH和FSH则相应增高。

## 促性腺激素不足性性腺功能减退

妇女促性腺激素水平不足性性腺功能减退的临床表现主要为雌激素缺乏所致，包括乳腺萎缩、阴道干燥和性欲减低等。发热潮红罕见，这与绝经期后雌激素缺乏是不同的。绝经期前妇女，月经周期正常可以提示下丘脑－垂体－性腺轴完好。绝经后妇女LH和FSH水平应增高。男子性腺功能减退，性欲和性功能减退。男子睾酮水平低而LH和FSH不见增长，符合下丘脑-垂体储备不足。GnRH刺激能鉴别下丘脑和垂体性缺乏，但如GnRH缺乏已历时甚久，需多次注射以进入"状态"。

绝经期前妇女应以雌激素和孕酮制剂进行激素补偿，以利子宫内膜的周期性生长。必要时可以波动性GnRH（用于GnRH缺乏者）或促性腺激素诱导排卵，以利生育。男子睾酮补偿可由肌肉注射，2～4周1次。可根据性欲和睾酮水平，调整下次注射剂量和间隔时期。雄激素口服制剂因有肝毒性，故不宜用。皮肤贴剂和凝胶制剂也有，可使睾酮水平更为均匀，但费用高于长效制剂，长期应用的可行性和疗效方面，经验也还不多。诱导生精则须波动性应用GnRH（对GnRH缺乏者）或注射促性腺激素。

有一种先天性促性腺激素不足性性腺功能减退，是由GnRH缺乏造成的，由此又会引起LH和FSH的缺乏。如伴有嗅觉缺失（anosmia），即称Kallmann综合征（第235章）。无论男子和女子的Kallmann综合征以及其他类型GnRH缺乏，皆可以波动性GnRH诱导青春期和生育。

继发性促性腺激素不足性性腺功能减退相对常见。多数病例皆为可逆性，原因如体重减轻、神经性厌食、应激、剧烈运动、严重疾病等。可逆型继发性促性腺激素不足性性腺功能减退是GnRH缺乏引起的，女多于男。很多妇女可使月经周期丧失的体重和运动水平阈界相当明确。如不能对其内在异常进行矫治，女性可作激素补偿，以防骨质稀少，恢复子宫内膜周期。

很多病理性改变都能引起促性腺激素不足性性腺功能减退，并常伴有其他垂体激素的缺乏（表237-3）。这些病变包括下丘脑损害和中枢神经系统放射。垂体肿瘤可因压迫垂体柄阻断GnRH的脉冲性输入或由于对垂体正常组织的破坏而使促性腺激素分泌减少。高泌乳素血症能抑制GnRH而使促性腺激素水平减低。以上都是见于GnRH缺乏所致促性腺激素不足性性腺功能减退，而原发性LH和FSH缺乏则甚罕见。有一种获得型孤立性促性腺细胞缺乏的情况偶可见到，可能是自身免疫所致。病例报告中，还有LHβ及FSHβ基因突变的记载，患者为个别促性腺激素的选择性缺失。另如GnRH受体和HL受体灭活性突变所致促性腺激素不足性性腺功能减退亦有报道。

## 产生FSH和LH的肿瘤

### 病因和发生机制

虽然早年病例统计提示产生促性腺激素的腺瘤相对罕见，但近来以鉴定肿瘤表型的敏感技术所作研究则表明其发生率（15%～20%）高于促皮质激素细胞及生长激素细胞腺瘤（表237-6）。过去分类列入无功能腺瘤的垂体肿瘤，现在发现绝大多数（70%～80%）都能产生完整糖蛋白激素或其结合的α-或β-亚单位，只是水平较低。由于瘤细胞生物合成方面的缺陷，分泌的激素相对无效，且易产生未结合的亚单

位。产生FSH的比产生LH常见。游离α-亚单位水平增高也比游离β-亚单位为多。

## 临床表现

产生促性腺激素的肿瘤,男子稍多,患病率随年龄而增长。产生FSH和LH的肿瘤并不常有典型激素过多症候。这些肿瘤一般都是大型腺瘤,临床表现为无功能肿瘤,症状和体征与局部质块效应有关。70%以上病例可因肿瘤向鞍上发展和视神经受压而有视野缺失。很多肿瘤都是由于其他无关病因进行CT或MRI检查时意外发现的。垂体功能减退症状包括性腺功能减退和性欲丧失等亦常见。男子以分泌FSH为主的肿瘤可以精小管肥大所致睾丸增大出现,但亦可反常出现性腺功能减退症候,系睾酮水平低下所致。这些病人必须与睾丸功能失常的原发性性腺功能减退鉴别。以分泌LH为主的肿瘤罕见,但可使睾酮水平增高。绝经期前妇女发生分泌促性腺激素的肿瘤,可能发生月经不规律或继发性性腺功能减退。绝经期后妇女则常表现为促性腺激素水平减低,这是由于肿瘤的质块效应压迫垂体柄,阻碍正常和垂体肿瘤细胞促性腺激素的作用。

## 诊断

由于分泌促性腺激素的垂体肿瘤多无临床症候,故术前诊断有赖影像和实验室检查。遗憾的是分泌促性腺激素的肿瘤实验诊断不很满意。首先肿瘤合成促性腺激素并不得力,激素水平一般也不是明显增高。其次,促性腺激素的分泌是脉冲式的,随机测得的LH和FSH数据很难评估。再者,促性腺激素水平差异亦大,绝经期后妇女正常即可增高。GnRH刺激试验也不能对产生促性腺激素肿瘤与正常人作出明确鉴别,而抑制试验的鉴别意义仍待证实。但对TRH的反常反应是有助于产生促性腺激素肿瘤的诊断的。与对正常人的作用不同,大多数促性腺激素肿瘤病人在TRH刺激下,是分泌完整促性腺激素或非结合性FSHβ-和LHβ-亚单位。只要发现非结合性α-或β-亚单位,即可视为肿瘤标志;还可用作疗效监测。

已确诊的产促性腺激素肿瘤的男性患者,FSH水平常增高或为正常范围高值,睾酮水平则甚低。PRL水平常见中度增高,系肿瘤的质块效应所致。重要的是要与真正的泌乳素瘤区分开来。前已指出,很多妇女(包括绝经后妇女)促性腺激素水平是反常降低的。因此促性腺激素水平不增高,不能排除产促性腺激素肿瘤。

产促性腺激素肿瘤的手术后诊断,可根据免疫组化检查,或作更严格的促性腺激素基因表达检查。也正是这些类型的检查证实:临床无功能肿瘤绝大多数证实都含有分泌促性腺激素的细胞型。

## 治疗

由于分泌促性腺激素肿瘤的主要症状是肿瘤向鞍外扩展和局部质块效应引起的,故治疗的主要目的是使肿瘤体积缩小。手术可使视野缺损完全或部分恢复,垂体功能减退亦可恢复,除非这些都已存在甚久。但经蝶手术也很难使此型大腺瘤得以根治。尚有相当部分瘤组织残留的病人,可能受惠于放射治疗,但尚未见到随机安排分组治疗的大宗病例研究资料。由于多数肿瘤皆增长徐缓,故如术后MRI未见肿瘤,有一种处置方法是以视野和CT或MRI监测肿瘤复发。如有游离α-或β-亚单位之类肿瘤标志检出,可单独用于肿瘤功能监测,亦可与TRH试验联合应用。如随访检查发现肿瘤又在生长,应再次手术或作放疗。

人们对内科疗法也有过很大兴趣,用于手术的辅助;不需立即减压的病人,甚至可作为主要治疗。但多巴胺激动剂和生长抑素类似物在治疗泌乳素瘤和肢端肥大症者激素分泌过多及肿瘤质块时的成功业绩,很少见于产生促性腺激素肿瘤,当然个别例外情况也是有的。对正常人抑制LH和FSH的长效GnRH拮抗剂或激动剂也作过检查,GnRH激动剂促使肿瘤分泌促性腺激素,而无明显失敏现象,故无益于治疗。GnRH拮抗剂已在小宗病例中发现能使FSH水平减低,但肿瘤体积则皆未见缩小。

# 促甲状腺激素(TSH)

像其他糖蛋白激素一样,促甲状腺激素(TSH)也是由共同α-亚单位和特定TSH β-亚单位构成的异源二聚体。两种亚单位都已糖基化,估计糖组分能改变激素的生物学活性。TSH是促甲状腺素细胞产生的,此型细胞在垂体各型细胞中约占5%。TSH的免疫

放射测定法敏感性极高，须用于 TSH β-亚单位抗血清。正常 TSH 水平为 0.4～4.0 μU/mL。现有 TSH 测定法能检测到 0.01μU/mL 以下，故可用于甲状腺功能亢进时 TSH 水平减低的测定。

TSH 控制甲状腺素($T_3$ 和 $T_4$)合成及分泌。TSH 受体亦为 G 蛋白耦联七次跨膜受体族的一员，结构上与 LH 和 FSH 受体相关。TSH 促使环磷酸腺苷(cAMP)生成，除刺激甲状腺内激素生物合成外，还起营养激素作用。垂体腺分泌 TSH，受下丘脑－垂体－甲状腺轴的调节。下丘脑 TRH 是三肽物，促使 TSH 合成和分泌。TRH 以其 G 蛋白耦联受体促使磷脂酰肌醇运作，诱导细胞内钙的释出，再继以细胞外钙的流入。TSH 分泌似受钙流动的调节，而生物合成则可受其他通路如蛋白激酶 C 的活化所调节。还有一些下丘脑激素如生长抑素和多巴胺，能抑制 TSH 分泌，但它们在正常生理状况下的作用，仍未尽悉。

甲状腺激素对 TRH 和 TSH 的产生皆有抑制作用，在下丘脑－垂体－甲状腺轴中，构成强烈负反馈环。甲状腺激素在垂体水平的直接作用，可由 TRH 激起的 TSH 应答充分表现出来。甲状腺功能减退时，TSH 对外源性 TRH 的应答增强；甲状腺功能亢进时则应答迟钝或低平，提示甲状腺激素的抑制作用超过 TRH 的激发作用。甲状腺激素是通过核受体，在转录水平抑制 TSH 的 α-和 β-亚单位基因表达的同时，抑制 TRH 基因的表达。甲状腺功能减退时，TSH α 和 TSH β 基因表达增加，激素生成亦明显增多。

TSH 分泌也是脉冲式的，但波动幅度较小，故测定 TSH 时，不致遭遇其他垂体激素测定时的那些困难。刚分娩出的婴儿，TSH 水平增高。此后甲状腺功能试验一生中都保持相当稳定。TSH 分泌也有昼夜节律，夜间分泌稍多。由于下丘脑－垂体－甲状腺轴的完整性，评估甲状腺功能，最好对 TSH、游离 $T_4$ 和游离 $T_3$ 浓度皆已了解。除继发性甲状腺功能减退和分泌 TSH 的垂体肿瘤(见后文)外，TSH 水平是筛检甲状腺功能失常的极好方法。原发性甲状腺功能减退时，TSH 水平增高，因为 TSH 是随甲状腺激素水平的下降而呈对数性增长的(第 239 章)。甲状腺功能亢进时，TSH 降至最敏感测定方法的检测限度以下或接近此限。

## 中枢性甲状腺功能减退

中枢型甲状腺功能减退包括继发性和三发性，前者是 TSH 缺乏所致，后者则为 TRH 缺乏所致，三种不同类型的先天性 TSH 缺乏，都是遗传突变引起的。有一型 TSHβ 基因突变，已发现几种不同类型的突变。第二型是 *Pit-1* 突变，导致 GH、PRL 和 TSH 联合缺乏(前已述及)。第三型是 TRH 基因突变。获得性中枢型甲状腺功能减退常伴有垂体其他激素的缺乏，但因 TSH 水平低下，故一般皆无甲状腺肿。

检查 TSH 缺乏，最好是测定 TSH 的同时，测定游离 $T_4$ 水平。游离 $T_4$ 水平低而 TSH 水平不增高，符合中枢性甲状腺功能减退。注意应作游离 $T_4$ 而不是总 $T_4$ 测定，以免由于甲状腺素结合球蛋白(TBG)缺乏造成的混淆($T_4$ 树脂摄取试验增高提示 TBG 缺乏)。有些下丘脑病患者，游离 $T_4$ 水平虽低，TSH 水平亦仅部分增高，但其 TSH 的生物学活性是减低的。中枢型甲状腺功能减退须与病态甲状腺功能正常(sick-euthyroid)(第 239 章)鉴别，病态甲状腺功能正常综合征的实验室检查是通过几个阶段发展的，但会包括 TSH 和游离甲状腺激素水平都减低的很长时段。这些病人要肯定排除中枢性甲状腺功能减退可能是很难的，除临床情况及甲状腺功能试验等资料外，如病前甲状腺功能试验正常，无已知下丘脑及垂体病变，就不会是真正的中枢性甲状腺功能减退。反 $T_3$(reverse $T_3$)水平增高提示病态甲状腺功能正常，但游离 $T_4$ 和 $T_3$ 则皆可正常或为正常低值。如已证实 TSH 缺乏，补偿疗法可每日服用 L-甲状腺素(0.05～0.15 mg/d)。由于不能以 TSH 为检测终点，可监测血清游离 $T_4$ 和 $T_3$ 水平。

## 分泌 TSH 的肿瘤

### 病因和发生机制

分泌 TSH 的肿瘤罕见，在垂体肿瘤中只占 1%～3%。像产生促性腺激素的肿瘤一样，也有一个被列入临床无功能肿瘤的亚类，虽能产生 TSH，但常为亚临床水平。由于 TSH 分泌过多能引起甲状腺功能亢进，故分泌 TSH 的肿瘤比分泌 FSH 和 LH 的肿瘤更易发现。产生 TSH 的肿瘤中，多达 30% 是多激素性的，最常见的是同时分泌 GH 和 PRL，也许是由于促甲状腺细胞、生长激素细胞和泌乳素细胞为共同细胞谱系。长期严重甲状腺功能减退可使促甲状腺素细

胞增生,垂体增大。但在以甲状腺激素进行补偿治疗后,这些增生肿块仍能消失。真性 TSH 分泌肿瘤大多是相对自主性的,对 TRH 刺激及甲状腺素抑制应答甚弱或无。

## 临床表现

分泌 TSH 的肿瘤,诊断时一般都已是大腺瘤,故很多病人除表现为甲状腺功能亢进外,还有肿瘤的质块效应。但现在由于对甲亢是以 TSH 测定为其起步检查,因此发现的较小肿瘤已比过去为多。分泌 TSH 肿瘤的临床表现与 Graves 病相似,惟无眼病(ophthalmopathy)之类自身免疫症候。循环中 $T_4$ 和 $T_3$ 水平不一,差异甚大,可能增高 2~3 倍。多数病人皆有弥漫性甲状腺肿,24 小时放射性碘摄取增多。

## 诊断

由于产 TSH 肿瘤时 TSH 反馈性抑制的障碍,故在 $T_4$ 和 $T_3$ 水平增高的情况下,TSH 水平仍失之增高。肿瘤产生的 TSH 水平自正常低值至高达 500 μU/mL 不等,但多数患者都是轻微增高。利用超敏 TSH 测定法,现在已能检测到不受抑制的 TSH 水平而无需测定 TRH。测定游离 α-亚单位,对分泌 TSH 肿瘤的确诊可能极有助益。大多数(>80%)产生 TSH 的肿瘤,分泌游离 α-亚单位增多。通常根据甲亢病人而血清仍能检出 TSH 且游离 α-亚单位增多,即可诊断产 TSH 肿瘤。如再由 CT 或 MRI 发现肿块性损害,更能证实诊断。还有几种 TSH 分泌失当的病因,亦应想到,如甲状腺激素抵抗和家族性异常清蛋白血症性高甲状腺素血症(familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia)以及其他可使血清甲状腺激素结合蛋白发生改变的病变等。

## 治疗

治疗目的是针对内在分泌 TSH 的肿瘤和矫治甲状腺功能亢进。由于肿瘤大多甚大,单由经蝶手术罕能根治,但能缓解质块效应,减低 TSH 水平。像其他大型垂体肿瘤一样,控制肿瘤增长可能亦须佐以辅助性放疗。生长抑素类似物(如奥曲肽)辅助治疗,可使约 80% 病例的 TSH 和 α-亚单位水平减低,但对肿瘤增长则未收到同样效果。此瘤所致甲状腺功能亢进,亦可以抗甲状腺药或放射性碘治疗。

# 垂体无功能细胞肿瘤

无功能细胞腺瘤(null cell adenoma)或临床无效细胞瘤,界定含义不一,视所用分析瘤细胞表型标准而定。前已指出,大多数临床无功能腺瘤如以免疫细胞化学检查或分析信使 RNA 表达,仍能产生少量 FSH 和 LH 的游离 α-亚单位、游离 β-亚单位以及完整的 FSH 和 LH。还有为数更少病例能产生少量其他垂体激素,特别是 ACTH 或 GH,而在常规内分泌检查中则皆被疏漏。即使深入检查激素分泌情况,仍有约 10%~20% 无功能腺瘤似未产生任何一种主要垂体激素。

无效细胞肿瘤的临床表现和处理,皆与产生促性腺激素的肿瘤相似。主要症状和体征皆缘于肿瘤的质块效应,引起头痛、视野缺损和其他神经症状,以及全垂体功能减退。治疗主赖经蝶手术,旨在削减肿瘤体积(debulking),以解除质块效应。由于血清中无此瘤标志物,故随访须以 CT 或 MRI 并配合视野检查。

## A 级论证文献


❶Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM, et al. Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. J Pediatr, 1992, 121:49-55.

人生长激素和氧雄龙治疗 Turner 综合征前瞻性随机试验 6 年结果,证明可使女孩的最终身高增加。

❷Fine RN, Kohaut EC, Brown D, et al. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: Report of multicenter randomized double blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. J Pediatr, 1994, 124:374-382.

重组人生长激素治疗儿童慢性肾衰竭的多中心随机双盲安慰剂对照试验证明可使患儿身高增加。

❸Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al. Octreotide treatment of acromegaly: A randomized, multicenter study. Ann Intern Med, 1992, 117:711-718.

多中心随机研究证明:奥曲肽治疗肢端肥大症,几乎所有病人的 GH 和 IGF-1 水平都可减低,IGF-1

水平可至正常。

❹Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med, 2000, 342:1171 – 1177.
培维索孟（生长激素受体拮抗剂）治疗肢端肥大症，90%以上患者IGF-1水平恢复正常，临床症候也有相应改善。

❺Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Stady Group. N Engl J Med, 1994, 331:904 – 909.
卡麦角林和溴隐亭治疗高泌乳素血症性闭经的专题研究证明：卡麦角林疗效更好，副作用更少，且每周只须用药1～2次。

## 推荐阅读

Arafah BM. Medical management of hypopituitarism in patients with pituitary adenomas. Pituitary, 2002, 5: 109 – 117.
垂体腺瘤病人垂体功能减退的药物治疗综述。

Beck-Peccoz P, Persani L. Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Pituitary, 2002, 5:83 – 88.
分泌促甲状腺激素的垂体腺瘤的药物治疗，重点讨论生长抑素同类物的治疗作用。

Boelaert K, Gittoes NJ. Radiotherapy for non-functioning pituitary adenomas. Eur J Endocrinol, 2001, 144: 569 – 575.
讨论无功能垂体腺瘤放射治疗的疗效和风险。

Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, et al. The spectrum and significance of primary hypophysitis. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86:1048 – 1053.
复习原发性垂体腺炎的临床表现和各型垂体腺炎的治疗。

Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. Ann Intern Med, 2003, 138:980 – 991.
本文讨论Cushing综合征的生理诊断途径，同时也强调临床实用性。复习大量文献，并有丰富图解。

（王贤才，郭累甫 译；曾汉英，于璐，叶清海 校）

# 第238章
# 垂体后叶

Alan G. Robinson

## 解剖和激素合成

垂体后叶(posterior pituitary)的激素:加压素(vasopressin)和催产素(催产素)(oxytocin)是在下丘脑特化神经元即大细胞神经元(magnocellular neurons)中合成的。各激素都由特异神经元合成,这些细胞都以个大著称。在下丘脑中,大细胞神经元聚集在成对的室旁核和视上核中(图238-1)。室旁核中的小细胞神经元(parvicellular neurons)也合成加压素和催产素,交叉上核则只合成加压素而不合成催产素。加压素和催产素mRNA转录以及加压素和催产素激素原(prohormone)翻译完全是在激素特异性神经元的细胞体中进行的。前激素原(preprohormones)在内质网中由信号肽分解出来,作为前激素原的后叶加压素原(propressophysin)和后叶催产素原(prooxyphysin),连同加工酶一起,封包在分泌颗粒里。大细胞神经元中的神经分泌颗粒,由微管运出核周体(perikaryon),沿构成视上垂体束的轴索下行,到达垂体后叶中轴突终端。在转运途中,即由加工酶把加压素原裂解为加压素(8氨基酸)、加压素-后叶运载蛋白(神经运素)(vasopressin-neurophysin)(95氨基酸)和加压素糖肽(vasopressin glycopeptide)(39氨基酸)。催产素原也分解为催产素和催产素-后叶运载蛋白,但无催产素糖肽。在神经分泌颗粒内,后叶运载蛋白形成的运载蛋白-激素复合体,使激素保持稳定。晶体学(crystallography)研究证明后叶运载蛋白的四聚体为5个激素分子形成特异性结合部位。兴奋性(如胆碱能性和血管紧张素)神经递质末梢和抑制性(如γ-氨基丁酸、去甲肾上腺素能性、心房尿钠肽〈ANP〉)神经递质末梢以其与细胞体的接触活性控制加压素的释出。加压素和催产素的生理性释放,进入全身循环,是在垂体后叶水平进行的,此处细胞内钙因动作电位而增多,促使神经分泌颗粒与轴突膜融合,整个颗粒内容即通过胞吐作用(exocytosis)释放到毛细血管周间隙。激素释出,即与其后叶运载蛋白不再联系,各以肽产物在全身循环中独立出现。促使加压素释出的因素,也能促使此物的合成;但释出只是瞬间的事,合成则需较长时间。这种差异可以解释垂体后叶大量激素储备的生理意义。多数物种的动物,后叶激素储备都很充分,足以支持数日最大程度抗利尿的需要,维持基础性抗利尿需要则可历时数周而无需合成新激素。

室旁核小细胞神经元的轴突,终于下丘脑基部正中隆起(median eminence),像其他下丘脑释放因子一样,激素在此也是释入门毛细血管系统,加压素也是促肾上腺皮质激素(ACTH)释出的调节物之一。还有其他轴突向第3脑室脑脊液中分泌激素,但这种分泌有何功能仍未明了。

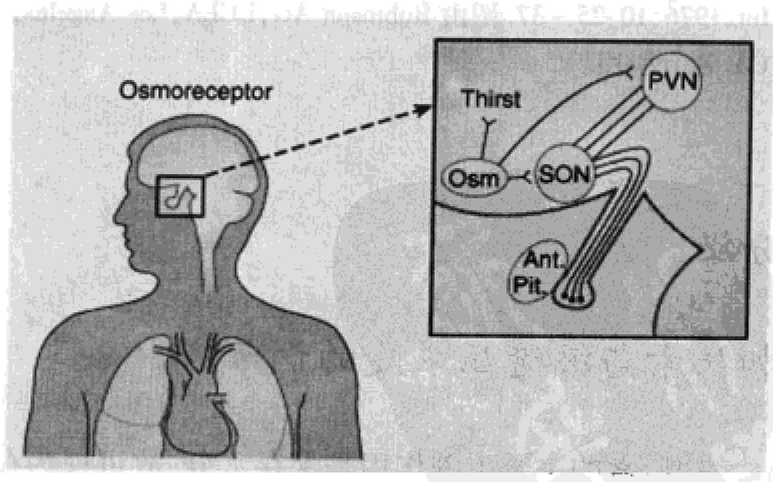



**图238-1** 头部矢状面显示神经垂体位置。大细胞神经元聚集在两个室旁核(PVN)和两个视上核(SON)中,但图中只见其中之一。视上核位于视交叉侧缘,室旁核则集中在第三脑室壁。渗压控制器和渴觉中枢在下丘脑第三脑室前方。四个神经核的轴索共同形成视上垂体束,经垂体柄至垂体后叶的储存终端。(由Buonocore CM, Robinson AG: Diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22:411-423.)

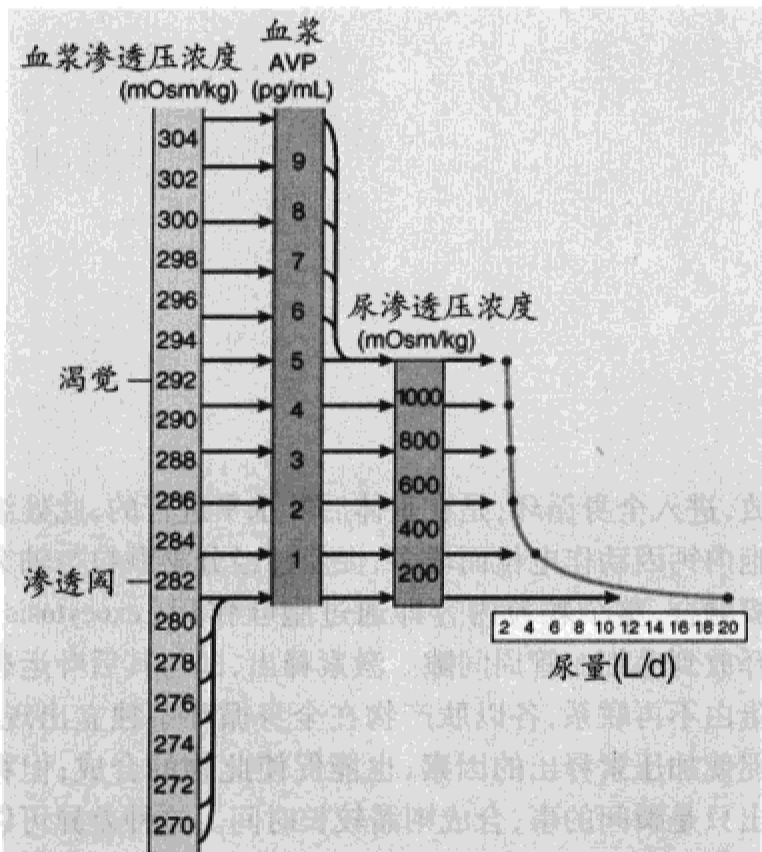



**图 238-2** 正常血浆渗透压浓度(mOsm/kg $H_2O$)、血浆加压素(pg/mL)、尿渗透压浓度(mOsm/kg $H_2O$)和尿量(L/d)的理想示意图。整个尿渗透压浓度生理范围是在加压素 0.5~5 pg/mL 幅度内维持的。血浆渗透压浓度在 294 mOsm/kg $H_2O$ 以上时,血浆加压素增加,但尿因受肾髓部内区浓度的限制,不致更为浓缩。容积(按渗透压的经常性负荷计数)与其他参数是对数关系。注意在加压素缺失前,尿量改变不大,在这以后才会大量增加。阴影区为各参数的正常范围和相互关系。(计算公式见 Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. Kiduney Int, 1976, 10:25-37. 图由 Robinson AG, UCLA, Los Angeles, CA. 惠允引用。)

## 分泌

### 加压素与渗透压浓度的调节

加压素的主要生理作用是保存水分,故可视为存水激素。控制加压素释出的中枢感知系统(渗压控制器,osmostat)的解剖部位,精心部署在下丘脑紧靠第 3 脑室前方的小区里(图 238-1)。渗压感受器控制加压素释出,促使水分潴留,还激起渴觉,以利补水。加压素释出的渗压调节和渴觉的渗压调节一般是紧密关联的,但实验性损害和人类的某些病理情况都表明两种调节可以独立运行。能使渗透感受器作出反应的主要细胞外渗压物(osmolyte)是钠。在正常生理情况下,葡萄糖和尿素迅速通过神经元膜,不会影响加压素的释出。虽然正常人的渗透压浓度(亦作渗量浓度)(osmolality)范围为 280~295 mOsm/kg $H_2O$,但对每个人来说,细胞外液渗透压浓度都保持在很窄的区间。血浆渗透压浓度即使只是增加 1%,也会刺激渗压感受器,促使加压素的释出。加压素的基础水平是 0.5~2 pg/mL,可使尿渗透压浓度保持在血浆渗透压浓度之上,每日尿量不致超逾 2 升。如图 238-2 所示,血浆渗透压浓度增加可使血浆加压素水平线性增加和尿渗透压浓度线性增高。血浆渗透压浓度约 294 mOsm/kg $H_2O$ 时,尿渗透压浓度可达 1200 mOsm/kg 的最高水平。因此整个尿渗透压浓度的生理范围,是以血浆加压素在 0.5~2 pg/mL范围内的波动取得的。

保持液体平衡,不只是要保存水分,还要适度饮水,以补偿必需的不显性水分丢失和必需的尿排出。估计要到渗透压浓度稍高于加压素释出阈界时,才会发生渴觉。在日常生活中,多数人都从食物分解和饮水习惯得到足够的水,使血浆渗透压浓度保持在产生渴觉的阈界以下。所以分泌加压素对水分平衡(也就是渗透压浓度平衡)的调节作用比渴觉大。

加压素作用于肾内 $V_2$ 受体(抗利尿受体),$V_2$ 受体活化启动水通道蛋白-2(aquaporin-2 water channels)自胞质向细胞顶膜的运动。这些通道的特异作用就是允许水分自由进入细胞。水分通过结构性存在的水通道蛋白-3 和水通道蛋白-4,自基侧膜离开细胞。在无加压素存在的情况下,水通道蛋白-2 很快移出顶膜。除了水通道蛋白-2 的这种"穿梭"(shuttling)活动外,加压素还通过 $V_2$ 受体作用,调节水通道蛋白-2 的合成,如无加压素,合成即受抑制。髓部间质的高渗性决定终尿的最高浓度,它与肾髓内区是等渗的(第 111 章)。虽说尿渗透压浓度是随血浆渗透压浓度的增加而呈线性增长的,但尿量改变则是几何关系,这个差异可在图 238-2 上看到。只要血浆加压素尚未接近于零时,尿量仍可保持在每日 4 升以下;如尿最大渗透压浓度减至 50 mOsm/kg 以下,尿量将迅速增至 18~20 升/日。

### 加压素与压力和容量调节

与渗压调节系统不同,容量调节在解剖上是分散的。高压感受器在主动脉和颈动脉窦,低压容量感受器则在左心房。压力和容量感受器的刺激,经舌咽

(第9)和迷走(第10)神经到脑干,经孤束核最终汇集于大细胞神经元,此处作用主要是抑制性的。血压或血管容积下降,促使加压素释出,而可使容积或左房压增高的情况(如负压呼吸)则可使加压素的分泌减少。容积或压力改变对加压素释出的影响,不如渗压感受器,血容量或压力下降须达10% ~15%,才能促使加压素释出。但血管紧张素一旦激发,对压力感受器应答的增长就是对数性的,由此达到加压素水平明显高于渗透压刺激时的结果。其他非渗透压性刺激如恶心和肠牵引,可能也是通过类似神经通路促使加压素释出的。增加成分的效应器是血管平滑肌上的$V_1$受体。对$V_1$受体来说,加压素作用机制是增加细胞内钙而不是对腺苷酸环化酶的刺激。加压素对完好动物的增压作用其实有限,因为代偿性血管扩张系统常能对此作用进行调节。只有当其他内分泌系统作用缺失(如自主神经病)时,加压素调节血压的作用才会突显。加压素分泌对容积和压力改变相对不敏感,对血压的调节作用有限,与以下观点也是符合的,即$Na^+$的调节(如通过肾素-血管紧张素-醛固酮)对容积的调控作用比水的调节要大。

## 加压素和促肾上腺皮质激素(ACTH)

止于垂体门脉系统的小细胞和室旁神经元中加压素,释入垂体门毛细血管,送入垂体前叶。垂体前叶中促肾上腺皮质激素细胞则通过V(1b)受体促使ACTH释出。

## 渗压和容积调节的相互作用

加压素系统与人类行为高度适应。人们不感口渴也会随意饮水,再由加压素调节水分排出,保持血浆渗透压浓度。它使人能在很大地域范围内活动,不致困于渴觉而寻求饮水。但如脱水甚重,渴觉仍能发挥作用。同样,由于加压素对压力/容量调节不够敏感,因此压力和容积的轻微改变(可因直立位而加剧)不致影响渗透压浓度的调节。在水分平衡的生理调节中,渗压调节和容积调节往往是协同性的。脱水所致渗透压浓度增高和容积减少,都能促使加压素释出。反之,液体摄入过多,容积扩增,渗透压浓度减低,则能抑制加压素的分泌。病理状况可以血钠减低而容积不足为特征,如应用利尿剂,或为容积不足的感觉,如心衰及肝硬化时。这些情况当以容积调节为主,故加压素水平增高。ANP能影响渗压改变时加压素释出和作用。容量扩增时,心房肌细胞释出ANP,作用于肾诱导排钠利尿。ANP也能在下丘脑合成,作用为减少加压素的分泌。妊娠期间渗透压浓度约减低10 mOsm/kg,这是对机体渗透稳定器(osmostat)真正意义上的调整,加压素即围绕血浆渗透压浓度的减低而适度增减。妊娠晚期加压素/渗透压浓度曲线斜率(slope)改变,使加压素释出减少。渴觉感受也作相应调整。由于血管大为扩张,血浆容量增加7~8升,但同样被感受为"正常"。老人的水与电解质平衡也常有改变,也许是与年龄相关的容量(75岁以上老人,全身总水量减低可达50%)和肾功能改变。老人中的常见病和治疗这些病变所用药物都能影响水的平衡。老人对渴觉的感受减低,虽然他们分泌加压素的能力仍正常,但达到最大尿浓度的保存水分的能力和达到最稀尿液的排出水分的能力则是减低的。老人中未被察觉的高钠和低钠血症,可使发病率和死亡率增加,因此这些病人的液体平衡问题值得注意。

## 催产素

垂体后叶中的催产素(oxytocin)浓度男女相似,但催产素的生理作用,则还只对女性有所了解。泌乳素(prolactin)是促使乳液生成的主要激素,而催产素则是乳液分泌所必需的。吸吮(suckling)刺激乳头中触觉感受器(tactile receptors),产生的输入信号传送到下丘脑,促使垂体后叶释出催产素。后者则使腺泡和腺管周围特化肌上皮细胞收缩,排出乳液。催产素的其他作用是在分娩上。这方面的作用比较复杂,还因物种而异。但有一点是所有物种共同的,即催产素与性激素、前列腺素和松弛素(relaxin)的相互作用。妊娠末期子宫催产素受体的调节也使它对催产素的反应强度大为增加。不同激素在交叉刺激前馈性级联反应(cross-stimulation feed-forward cascade)中的相互作用,在支持分娩,保证该物种的成活上,有着重要作用,因此在分娩期间是不难理解的,缺少任何一种单项激素(包括催产素),不致使分娩受阻。催产素释出顶峰是在婴儿娩出时而不是在娩出前,可能为阴道壁的牵张所致。这种Fergusson反射,可能有助于多次生育动物的以后分娩,但在人类,催产素释出的更重要作用可能是诱导子宫收缩,抑制产后出血,而

不是促使分娩。催产素分泌增多或减少综合征尚无界定。由于大细胞神经元损伤所致尿崩症的妇女，妊娠、分娩和哺乳皆正常，这些人的催产素神经元可能比加压素神经元成活更好。动物研究时雄性应用催产素可使精子转运增加，但此作用在人类尚未证实。

为诱导分娩而应用过多催产素，能刺激肾内 $V_2$ 受体，造成异常水潴留和血钠减低。

## 尿崩症

### 定义

尿崩症(diabetes insipidus)是指排出大量低渗、平淡无味的尿液，常伴有排尿次数增多和烦渴。尿量多(尿量常在4 L以上)，注意须与量少而排尿次数增多以及排出大量等渗或高渗尿液的情况鉴别，因为它们的临床意义是不同的。尿崩症的鉴别诊断中要考虑到4种病理生理机制：(1)**下丘脑性尿崩症**，即不能应答渗透压浓度的增高而分泌(一般是不能合成)加压素，稀释的尿液不能在肾脏集合管中浓缩，而被大量排出。这种情况会使血清渗透压浓度增高，因而产生渴觉和继发性烦渴(secondary polydipsia)。血浆中加压素水平甚低或不能测得；(2)**肾源性尿崩症**，即肾脏各方面皆属正常只是不能对加压素作出反应。像下丘脑性尿崩症一样，滤出的稀释尿液进入集合管，即以大量低渗尿液排出。血清渗透压浓度增高刺激渴觉，引起烦渴症状。但与下丘脑性尿崩症不同，血浆中加压素水平是增高的；(3)**妊娠性暂时性多尿症**(transient diabetes of pregnancy)是胱氨酸氨肽酶(cystine aminopeptidase)(催产素酶〈oxytocinase〉或加压素酶〈vasopressinase〉)水平极度增高所致罕见病变。患者因加压素被破坏发生尿崩症而有多尿症状，并因继发渴觉刺激而致烦渴。由于加压素酶的存在，血浆加压素不能测得；(4)**原发性烦渴症**(primary polydipsia)是一种原发性渴觉病变，患者因大量饮水而使血清渗透压浓度轻度减低，加压素分泌则被制止。因无加压素作用于肾，尿液不能浓缩，故有大量稀释尿液排出。血浆中测得的加压素量甚低。以上四种病变的病理生理机制虽异，但一般都有多尿和烦渴症状，血清钠水平则仍正常，因为渴觉机制还是正常的，足以保持前三种病变时的液体平衡，而第四种病变时的肾脏功能仍为正常，足以排出过多的水负荷。

### 临床表现

#### 下丘脑性尿崩症

如在下丘脑区开颅手术或头部外伤伴有颅底骨折及下丘脑损害后，突发低渗性多尿，显然提示下丘脑性尿崩症的诊断。在这些情况下，如病人意识不清，未能感受渴觉，即可伴有高钠血症。但即使是某一发展较为隐匿的疾病或为特发性下丘脑性尿崩症，多尿症状的发生往往也是相对突然的，数日内即显露无遗。首先要确定的是尿量和烦渴，而不是尿渗透压浓度的减低。多数病人要到尿量超逾4 L/d后才会诉述多尿，而且如图238-2所示，尿浓缩功能严重受限，血浆加压素水平已近于零，尿量不会超过4 L/d。也就是说，只要正常数量10%的加压素能神经元，就不致发生尿量方面的症状，但是如果这样少量的神经元也丧失了，尿量就会迅速增加，出现多尿症状。尿量很少超过到达集合管的稀释液量(人类约为18 L)，很多病人的尿量都较少，因为病人会自动限制液体摄入，故容积稍有缩减，近端肾小管对液体重吸收增加。患者常更愿选择冷水，也许是由于冷水更能止渴。渴觉和排尿症状夜间依然存在。部分性尿崩症患者还能分泌一些加压素，但在血浆渗透压浓度正常时，分泌功能大为削弱。因此这些病人的症状和尿量，与完全性尿崩症者差异不大。由于下丘脑性尿崩症者大多都有足够渴觉，促使饮水以补排尿损失，故初次检查时实验室检测很少发现异常。血清钠可能为正常范围的高值，尿素氮和尿酸则可因大量排尿而减低。尿酸则相对为高，这是由于容积的轻度减缩，又无加压素作用于肾内 $V_1$ 受体，促使尿酸的清除。有人报道尿酸水平 $>5$ mg/dL，可以鉴别尿崩症与原发性烦渴症。

有一种变异型下丘脑尿崩症，患者无渗透压控制器而容积感受器(volume receptors)则仍完好，这就是特发性高钠血症(essential hypernatremia)，患者血钠增高而无渴意。生理研究证明这些患者容积正常时，血浆渗透压浓度增高，既不分泌加压素，亦无渴觉。但加压素是在下丘脑合成而储存在垂体后叶的，因为刺激压力感受器(baroreceptors)可使加压素立即分泌，对此肾脏仍能作出应答，因为由容积感受器释出

的加压素,能使尿液浓缩。由于患者不感口渴,故因慢性脱水而使血清钠含量增高。促使加压素分泌的是脱水和容积缺失,而非渗透压浓度的增加。尿排出量决定于脱水对加压素分泌的诱导程度。如补充足量液体使细胞外液量恢复正常,这些病人是不能按渗透压浓度来调节加压素的,因而出现明显多尿,从而暴露出内在的尿崩症。

下丘脑性尿崩症可以常染色体显性方式的遗传病出现,特征是婴儿期无症状,儿童时期起病(这与出生时即有多尿症状的肾源性尿崩症不同)。遗传缺陷大多是前激素原(pre-prohormone)的信号肽,或为激素原的神经运素(神经垂体素运载蛋白)(neurophysin)部分。只在加压素基因本身发现单个缺陷,糖肽未见缺陷。信号肽裂解或神经运素折叠失常可使变异型激素原通过内质网的过程放慢,并可造成神经元细胞的死亡。加压素和神经运素封包异常,可使变异型和正常野生型激素原降解增多,而使加压素分泌不足。

黏液水肿和肾上腺功能减退都能影响肾脏排出游离水的机制。它们中任何一种与尿崩症偕同发生(如下丘脑或垂体肿瘤时),皆可使尿崩症大量排尿的情况减轻。垂体前叶激素缺乏如获补偿,特别是应用皮质激素后,可能突然排出大量稀尿。同样,尿崩症期间无论发生甲状腺还是肾上腺功能减退,亦可使加压素补偿需要减低,甚至可能发生低钠血症。在脑死亡病人中,尿崩症极为常见,为保存供体脏器,现在主张治疗可能同时存在的垂体前叶功能缺乏的同时,也要治疗尿崩症。

### 肾源性尿崩症

肾脏对加压素的反应,可因加压素 $V_2$ 受体或加压素诱导水通道水孔蛋白-2 的异常而受到影响。$V_2$ 受体基因已定位于 X 染色体的 Xq28 区,而 $V_2$ 受体异常所致家族性肾源性尿崩症(familial nephrogenic diabetes insipidus)则是一种罕见的 X 连锁隐性遗传病。症状只见于男性患者,生后第 1 周即有呕吐、便秘、生长停滞、发热和多尿等症状。表型与水通道蛋白-2 突变病人相同,如先证者(proband)为女孩,应想到此症。由于后者是常染色体隐性疾病,故常有近亲婚配,家族中男女都有发病。受体和水孔蛋白-2 突变时的病变都是合成障碍(类似遗传性下丘脑性尿崩症时所述加压素激素原)造成的,而不是蛋白产物本身的功能失常。

肾源性尿崩症亦可由于某些药物治疗而后天获致,这些药物如地美环素(demeclocycline)(用于治疗加压素分泌失当)、锂剂(用于治疗双相性精神障碍〈bipolar disorders〉)和氟化物(以前用于氟碳麻醉剂),或为电解质紊乱所致,如血钾减低和血钙增高。肾脏的其他病变亦可由于髓质血流改变或其他髓质内区未能保持高渗性的病变而发生多尿及尿液不能浓缩。有关镰状细胞病、结节病、肾盂肾炎、多发性骨髓病、镇痛剂肾病等的肾脏征象,另于本书第 120 章中讨论。

### 妊娠尿崩症

少数加压素调节正常的妇女,妊娠期间由于胱氨酸氨肽酶(催产素酶或加压素酶)非生理性极度增高而发生尿崩症,此酶是胎盘产生的,能破坏催产素和加压素。同时发生的先兆子痫(preeclampsia)、急性脂肪肝和凝血障碍亦可证实并非正常妊娠,而且在妊娠结束后和以后发生的正常妊娠中,都无尿崩症出现。正常妊娠时加压素代谢虽也会增加,但可由合成增多来补偿。而加压素储备有限的病人,则可能出现多尿,原因不外加压素分泌功能减低即部分性下丘脑性尿崩症,或为对加压素应答能力的减低即代偿性肾源性尿崩症。患者可能只需在妊娠期间给予治疗,妊娠结束后,仍能恢复过去基础功能,故无需治疗。有些病人可能是其他病因所致下丘脑性尿崩症,而在妊娠期间初显症状,此后即以尿崩症的一般病程继续存在。

### 原发性烦渴

有些病人的原发性烦渴(primary polydipsia)是下丘脑急性损伤后发生的,病情严重,不见缓解,但多数病人的原发性烦渴起病较慢,病程也更不稳定。下丘脑性尿崩症病因的各种病理过程,几乎都能激起渴觉,患者白天的饮水量(如 >20 L/d)比下丘脑性尿崩症者都多,但夜间仍能安睡而很少困扰。应激时病情加剧,而在非应激期可能不受困忧。有时整个家族终生都有习惯性饮水过多的病史。有些病人有引起烦渴的明显精神障碍。医生对用于精神障碍的药物

必须保持充分警惕,可因引起口干而使渴觉增加,或引起肾源性尿崩症,或激起渴觉。这些病人实验室检查正常,但血清钠可能在正常范围的低值,尿酸水平低于下丘脑性尿崩症时。

## 诊断

### 生理诊断

虽然血糖增高的渗透压性利尿作用、静脉注射造影剂和肾损伤之类情况,是多尿的较常见原因,但根据病史、尿液的等渗性和常规实验室检查等,很易与尿崩症鉴别。如血清渗透压浓度已因血钠增加而增高,而尿渗透压浓度则仍失之甚低,即应考虑尿崩症。这些条件初步检查时即可符合,特别是外伤或手术后发生的急性尿崩症而液体补偿又不充分时。血钠增高病人如排出低渗尿而肾功能正常,也可能是尿崩症,测得的血浆加压素值也是减低的。此时只需试用加压素激动剂,证实肾脏确能作出应答,表现为尿量减少和尿渗透压浓度增高,即可肯定为下丘脑性尿崩症。有时手术后也会出现水利尿现象,这是为了处理手术期间的水潴留而发生的,因为在手术造成的应激情况下,正常就会作出加压素分泌减少的应答,加之术中静脉输注的液体,也可能暂时滞留下来。这样恢复期当加压素水平减低时,就可通过利尿排出潴留的水分。但是在这种情况下,血清 $Na^+$ 水平一般是正常的。如为"补偿"尿量输入更多液体,就可能因持续多尿而误作尿崩症。遇此情况应放慢补液速率,观察尿排出量和血清钠水平。如尿量减少,血清钠仍保持正常,即无需治疗。如血清钠增高超逾正常范围,而尿仍为低渗性,则由加压素激动剂反应亦可明确尿崩症的诊断。

门诊所见尿崩症病人,大多都有多尿、烦渴而血钠正常。这些病人应通过试验提高血清渗透压浓度,测定排尿反应。对此最能说明问题而又简便易行的方法是脱水试验继以加压素试验观察反应(图 238-3)。试验应在医院受控观察下进行,门诊如有适当设备亦可进行。试验时机视病人症状而定。如病人夜间出现明显多尿,最好是在白天开始试验,因为病人可能很快发生脱水。如病人每晚只有夜尿 2 ~ 3 次,可能最好在晚上开始试验,使脱水的主要时段在病人入睡时出现。无论哪种情况,试验开始时都要为病人称量体重,测定每次排出的尿量和渗透压浓度(一般以冰点下降法测定)。每次排尿后都要称体重。如连续两次尿样的渗透压浓度相差不到 10%,而体重减低 2%,即取血测定血清渗透压浓度、钠和血浆加压素。继由静脉或肌肉注射去氨加压素(desmopressin) 2 mg。加压素水平正常的病人,注射本品后,尿渗透压浓度增加不到 5%。完全性下丘脑性尿崩症病人,脱水时尿浓度亦极低,注射去氨加压素后,尿渗透压浓度即大为提高(一般增长 >50%)。

肾源性尿崩症病人应用加压素后尿液一般不会浓缩,但也有些获得性肾源性尿崩症患者,尿液可能会有一些浓缩。以放射免疫法测定血浆中加压素量,可以对肾源性尿崩症和下丘脑性尿崩症作出明确鉴别,前者的加压素水平一般是增高的,特别是在脱水时。

部分性下丘脑性尿崩症和原发性烦渴症病人,脱水时尿会有些浓缩,但不能像正常人那样达到最高浓缩水平,因为加压素水平的长期减低,已使水孔蛋白-2 通道数量减少,而大量尿排出无论因何而起,都会使决定尿液最大浓度的髓质渗压梯度(medullary osmotic gradient)丧失殆尽。应用加压素,可使部分性下丘脑性尿崩症病人的尿渗透压浓度更为增高(一般 >10%),而原发性烦渴者则不会增加。受控脱水试验对以上两种病变的鉴别是否可靠,仍有争议。有些原发性烦渴病人,试验时可能脱水不足,加压素分泌未能达到最高水平,因而应用去氨加压素后,尿渗透压浓度仍能增长。另一方面,有些部分性尿崩症病人试验时,可能已因充分脱水而使其尿浓缩功能发挥

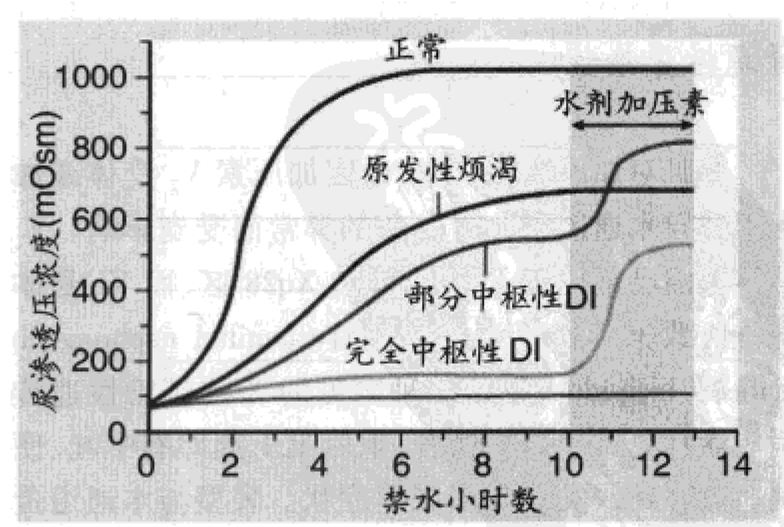



**图 238-3** Miller 及其同事报道的鉴别各型尿崩症与原发性烦渴的脱水试验(Annals of Internal Medicine,1970)。图示对脱水作出的高坪回应,以及应用加压素后的尿渗透压改变。讨论详见正文。DI = 尿崩症。

达极致,故应用去氨加压素后,尿浓度也不会再有提高。如血浆加压素测定有足够敏感性和可靠性,则脱水终止时的血浆加压素水平可能是鉴别该二病变的更好方法。与此同时,重要的是应对部分性尿崩症病人进行充分随访,确保加压素治疗期间收到预期良好功效。实际上对去氨加压素的治疗应答,已被认为是诊断的继续。如应用去氨加压素后,多尿和渴觉减轻,而钠未减少,即可确定为部分性下丘脑性尿崩症。如烦渴依旧,血钠减低,则可诊断为原发性烦渴。

### 病因诊断

脱水试验证明多尿是加压素缺失所致,下一步是要确定加压素缺失的原因。下丘脑/垂体区磁共振成像(MRI)就是这类患者的重要诊断技术。需要关注的三个部位是:下丘脑紧靠鞍上区,垂体柄,以及鞍内后叶。前已指出,加压素是位于第3脑室壁高处成对存在的室旁核和位于视交叉外侧上方的成对视上核合成的。加压素是大细胞神经元合成,输送至垂体后叶储存和释出的。垂体后叶水平轴突中断或损伤,神经分泌物将在损伤近端轴突和正中隆起中轴突外生处聚集,而将加压素释放入门脉系统中。因此局限于鞍内的肿瘤,不会引起尿崩症。而要引起下丘脑性尿崩症,紧靠鞍上的下丘脑区肿瘤必须足够大,使加压素细胞被破坏80%~90%,或位于要害部位,即在四核通路在鞍隔(diaphragma sellae)紧上方垂体柄起始部的汇集处。原发性肿瘤特别是颅咽管瘤(craniopharyngioma),鞍上生殖细胞瘤(suprasellar germinoma),转移瘤,以及浸润性病变等,也能因对垂体柄的浸润而发生尿崩症(柄亦增厚)。垂体后叶神经分泌颗粒中储存的激素,T1加权影像中可以鞍中亮点出现,正常人大多(不是全部)有此亮点,而下丘脑性尿崩症病人大多无此亮点。故如垂体柄增厚,且无亮点出现,高度提示此症。下丘脑区的浸润性病变时,解剖情况可仍完好,浸润须用对比剂(如钆)才能见到。

引起尿崩症的肿瘤,以良性原发性颅内肿瘤最为常见,如颅咽管瘤,室管膜瘤(鞍上胚细胞瘤),起于第3脑室的松果体瘤等。原发于垂体前叶的肿瘤只有向鞍上发展时才会发生尿崩症。转移到下丘脑的肺、乳腺和黑色素瘤,以及可能停滞在正中隆起门毛细血管中的癌瘤,都可因破坏视上垂体束而引起尿崩症。肉芽肿性病变如Langerhans组织细胞增多症、结节病、结核病等,也能破坏下丘脑的加压素细胞。有外周征象的病变,根据一般内科检查所见,亦常能想到尿崩症。淋巴细胞性漏斗部垂体炎(lymphocytic infundibulohypophysitis)与垂体前叶的淋巴细胞性垂体炎相似,为一自身免疫病,因淋巴细胞浸润神经垂体而引起尿崩症,垂体柄增厚,影像检查无亮点出现,很像垂体肿瘤。最初是由垂体活检诊断的,但现在可以通过随访中垂体柄增厚和瘤样改变的消失或泼尼松治疗病情缓解而作出诊断。如未发现病因,可由排除法诊断为特发性尿崩症。但它可能也是自身免疫病,患者还能发现其他自身免疫病。如疑为中枢神经系统(CNS)疾病,而未能由MRI或一般体检作出诊断,则腰椎穿刺脑脊液检查可能有助于瘤细胞和肿瘤标志物的鉴别。

神经垂体浸润性病变包括特发性尿崩症、Langhans组织细胞增多症、鞍上胚细胞瘤、结节病、结核病和转移瘤等,NMR扫描可见垂体后叶柄增宽。如再加上T1加权后叶高强信号缺失,更能提示肉芽肿性或炎症性病变,应立即注意追溯他处肉芽肿病的有关症候。

## 治疗

尿崩症的主要症候是水利尿现象,适量补水可以防止代谢并发症。治疗目的是使多尿和烦渴减至可耐受程度,防止治疗过度,以致发生水潴留和低钠血症。最佳治疗药物是加压素激动剂去氨加压素。后者与加压素的区别是脱除终末氨基以延长作用时间,8号位L-精氨酸以D-精氨酸取代,以减低加压作用。治疗量时,作用于$V_2$即抗利尿受体,而对$V_1$即加压受体作用甚微。去氨加压素现有0.1和0.2 mg片剂可供口服,还有发送固定剂量的喷药瓶(100 μL中10 μg)以及带鼻管的瓶装制剂(每支50~200 μL,鼻内应用5~20 μg)。治疗最好由小量开始,如0.1 mg片剂1/2片,一次雾化量10 μg(100 μL),或鼻管吸入5 μg(50 μL),夜间用药,使病人得以安睡,再由次日排尿次数确定作用持续时间。1剂作用时间个体差异甚大,自6至24小时不等,但多数病例仍能根据疗效确定用药方案,如雾化吸入每12小时1次,片剂8或12小时1次,收效甚佳。如按固定时间用药,从未有过多尿现象,可能要建议推迟用药,每周1~2

剂，以排出可能积存的水分。去氨加压素也有注射制剂，每支2 mL(4 μg/mL)。鼻内用量的5%～10%亦可用于静脉、肌肉或皮下注射，可以收到同样效果。胃肠道外用药，尤宜于手术后和不能鼻内给药的病人。对住院病人，有些医生把加压素直接加入到晶体溶液中输注，以0.25～2.7 mIU/kg/h 的剂量给予，取得轻微而持久的尿浓缩效果。如以此法治疗，要注意校正参照值，定时测定血清钠水平，防止低钠血症的发生。

有些口服药亦可用于尿崩症的治疗。氯磺丙脲(chlorpropamide)每日100～500 mg，能提高加压素对肾小管的作用，尤适于部分性下丘脑性尿崩症。用药1～2日后即可出现抗利尿作用，用药数日后才能达到最高疗效。这是经常用于下丘脑性尿崩症治疗的唯一药物。卡马西平(carbamazepin; Tegretol)每日200～600 mg，能促使加压素释出。氯贝特(clofibrate)500 mg 6小时1次，也能促使内源性加压素释出。噻嗪类利尿剂可致钠缺失和容量缩减，并因增加近端肾小管对肾小球滤过液的重吸收而使尿量减少。前列腺素抑制剂(如吲哚美辛〈indomethacin〉)能阻断前列腺素E对加压素的正常抑制作用。前列腺素抑制剂虽非尿崩症的主要治疗，但能改变其他药物的抗利尿效应。氯噻嗪(chlorothiazide)、阿米洛利(amiloride)和前列腺素抑制剂皆可用于肾源性尿崩症的治疗。以上各药的应用，都是各药标签上没有载明的。医生开出这类处方时，必须注意可能发生的毒性和副作用。所有由药物引起的肾源性尿崩症，最直接的治疗方法是停用病原药物(如有可能)。症状性肾源性尿崩症一般以噻嗪类利尿剂治疗，同时配用存钾利尿剂阿米洛利，疗效更高。阿米洛利对锂剂所致肾源性尿崩症收效尤佳，因为它能使进入远端肾小管细胞的锂减少。如以利尿剂治疗尿崩症，有一点要特别注意，即脱水有可能使病原药物或离子的浓度增高更甚。

治疗期间有些情况是要特别关注的。少数尿崩症病人因不能饮水，或已给予高渗溶液，可能发生严重的急性高钠血症。与神经元和神经胶质的细胞内水分取得渗透平衡，可使脑缩皱。而处在封闭的穹隆(颅顶)中的脑如发生缩皱，将使中枢神经系统的血管充盈，如发生破裂，即可酿成蛛网膜下腔出血，肉眼可见的脑出血，或脑内淤点性出血，而使脑蒙受永久性损伤。高钠血症持续时间较长时，神经元已由“自发渗透压作用”(idiogenic osmoles)而调适，脑缩皱程度亦可减轻。如已取得调适，治疗就不要操之过急。否则细胞外液渗透压浓度下降过快，将使水分向脑内转移，引起脑水肿。因此在这种情况下，可用去氨加压素诱导经常性抗利尿，但应将排水量调节到使渗透压浓度的减低不超过1 mEq/2hr 的程度。手术和头部外伤后的尿崩症可能是暂时的(下文“*病程和预后*”节)，故不能立即建议长期维持疗法。妊娠期间加压素酶可使加压素代谢增加，但对去氨加压素则否，故去氨加压素为首选药物。产后数周，加压素酶活力消失，故在妊娠期始发的部分尿崩症，产后症状亦可消失。去氨加压素还有一个优点，即对子宫的催产素受体作用甚微。但须注意，妊娠期间正常血浆渗透压浓度因血清钠的改变而减低约10 mOsm/kg，妊娠尿崩症者需予以足够去氨加压素，以使血清钠保持在此较低水平。

## 病程和预后

尿崩症正确治疗，预后甚佳。历史性并发症如因有意减少排尿次数而发生的膀胱肥大和输尿管积水，在现代疗法下已基本消失。肾源性尿崩症如被诊断并获早期治疗，颅内钙化和智力障碍都不明显。继发于已知病变的尿崩症，决定最终预后的将是该引发病变。在某些特定临床情况下，病程将有不同且甚有特色。手术及外伤后尿崩症，常为垂体柄损伤所致，病程经过将有三期(图238-4)：第1期为轴突休克、无加压素释出所致尿崩症。此期持续5～10日，进入抗

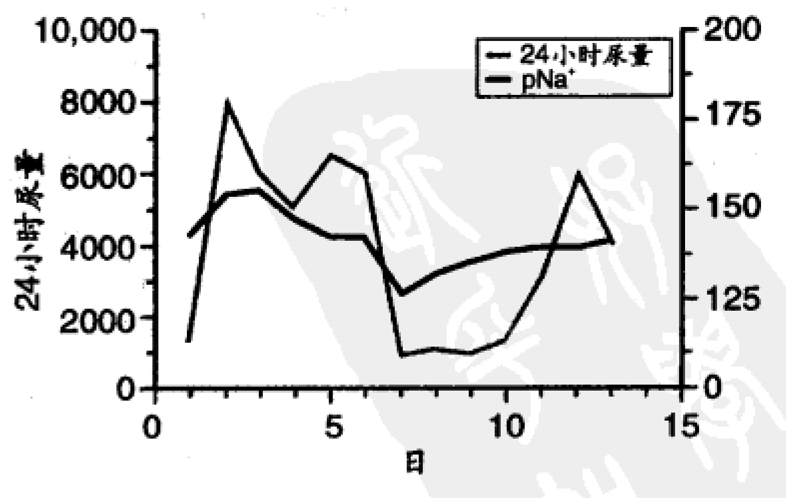



**图238-4** 垂体柄对外伤的三期反应。注意头部外伤后立即发生尿崩症，持续6日。第7～10日尿量明显减少(尿渗透压浓度增高)，是加压素释出不当的二期典型改变。此时病人血钠实际是减低的，须限制液体入量以矫治低钠血症。第10日后尿崩症又复出现。

利尿的第2期,估计是垂体后叶轴突末梢储存的大量加压素失控释出所致,这样释出的储备,足使经常性抗利尿作用维持5~10日。正是由于有可能发生这样的经过,也是要对手术或外伤后病人的去氨加压素治疗严加监护的原因之一。持续应用去氨加压素,特别是以口服或输注方法强行持续补液,可使2期发生严重低钠血症。此前常先有恶心呕吐,严重低钠血症可致脑水肿,造成神经系统的严重后发病。因此病人此期可能要像治疗抗利尿激素分泌失当那样,限制液体入量。加压素储备耗尽后,进入第3期即终期,尿崩症又复出现。此期可能持久,也可能是暂时性的。最终还可能恢复足够的加压素功能,治疗亦当相应减少或停止治疗,这种情况一般可在尿崩症发生后第1年内出现,但也有长至发病10年后的。有可能恢复功能,也是长期治疗期间有时须暂停治疗的另一原因。值得注意的是,有人报道只有加压素过多和血钠减低的二期改变,而无此前及此后的尿崩症表现。这就是作为手术后暂时性抗利尿激素分泌失当综合征而见诸报道的。也许是由于只有一些加压素轴突受到损伤,还有足够的加压素神经元保有功能,因而能防止第一和第三期尿崩症的发生,但逸出的加压素量亦甚可观,故有二期改变出现。因此只能根据病情和时间来确定这种现象,即三期改变只以孤立性二期改变出现。

除非已经至少4年随访,不应将尿崩症认为特发性。在此期间,每年应由CT或MRI扫描,检查是否有肿瘤或浸润性病变出现,因为初次检查时可能未被发现。

## 抗利尿激素分泌失当综合征

加压素分泌过多,可能由于垂体分泌失常,或为肿瘤异位合成和分泌加压素。加压素过多,可致水潴留、容积扩增和尿钠排出增多致使血钠减低。此症讨论另见本书第111章,第112章。

### 推荐阅读

Morello JP, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. Annu Rev Physiol, 2001, 63: 607 – 630.

$V_2$ 受体或水通道蛋白-2突变所致遗传性肾源性尿崩症。

Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A, et al. Central diabetes insipidus and autoimmunity: Relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88: 1629 – 1636.

作者等的已知和未知病因的中枢性尿崩症大队列研究中,约1/3病例是自身免疫引起的。分析作用于精氨酸加压素分泌细胞的抗体的产生与临床免疫和放射线特征的关系。

Robinson AG, Verbalis JV. The posterior pituitary. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds): Williams' Texbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002.

名著:《威廉斯内分泌学》第10版中,有关垂体后叶的论述,广征博引,对神经垂体解剖,加压素与催产素的合成与生理,以及引起尿崩症的有关病变等,论述甚详。

(王贤才,郭景甫 译;曾汉英,于璐,黄北斗 校)

# 第 239 章

# 甲状腺

Wolfgang H. Dillmann

## 解剖生理提要

### 解剖和生理

甲状腺(thyroid)是人体最大的内分泌腺,重约20 g,右叶常大于左叶。15 岁时甲状腺即达成人大小。位居甲状软骨前的两个侧叶,以紧依环状软骨下方的峡部(isthmus)相连。甲状腺叶上极尖细,下极圆形,厚约2 cm,长4~5 cm,宽2~3 cm。纤维隔分出的假叶,由称为滤泡的球形结构组成。滤泡周围毛细血管网致密,交感和副交感神经末梢丰厚。滤泡由单层上皮细胞构成,腔内充含蛋白性胶质,75%以上皆为甲状腺球蛋白(thyroglobulin)。后者是甲状腺上皮细胞产生的,激素合成和分泌皆出于此。

包括下丘脑、垂体和甲状腺的反馈环,调节甲状腺激素的分泌(图 239-1)。下丘脑产生的促甲状腺素释放激素(thyroid-releasing hormone;TRH),刺激垂体促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone;TSH)的产生。TSH 再促使甲状腺激素释出,并对下丘脑和垂体产生反馈性影响,完成调节环的运作。

### 甲状腺激素的形成

甲状腺素(thyroxine;$T_4$)是甲状腺的主要分泌产物,每日生成约80~100 μg。$T_4$ 只由甲状腺生产,而三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine;$T_3$)每日由甲状腺分泌的只有20%,80%是由外周 $T_4$ 转化的(图 239-2)。每日 $T_3$ 的产量是30~40 μg。甲状腺激素的正常生成,除需有正常水平 TSH 外,还需有足够(但非过多)碘供应。碘的最佳摄入量是(150~300) μg/d。世界上有些山区,每日碘摄入量可能少到20~30 μg。美国人碘摄入充分,但已不是碘摄入量高的国家。成人每日碘的推荐量是150 μg/d,孕妇应增至200 μg/d。碘在胃肠道中还原为碘化物($I^-$)旋即吸收。血流中碘化物由甲状腺提取并浓缩,由尿排出。甲状腺细胞提取碘化物是由钠/碘共载体(symporter)介导的。正常情况下,肾脏对血浆中碘化物的清除率约为30 mL/min,而甲状腺清除率为8 mL/min,因此正常情况下进入甲状腺的碘化物,只有摄入量的25%。碘摄入过多,提取率相应减低;摄入减少时则可增高。甲状腺对碘化物的提取自5%至30%不等。其他器官如涎腺、乳腺、胃黏膜和脉络丛,也能提取碘,但不能产生甲状腺素。甲状腺通过细胞膜上的碘化物转运蛋白(transporter),主动收集碘,使其碘浓度与血浆形成20~40:1 的梯度。甲状腺细胞中的碘化物迅速氧化,并经甲状腺过氧化物酶(peroxidase)作用进入甲状腺球蛋白的酪氨酸分子,此过程即为"机化"

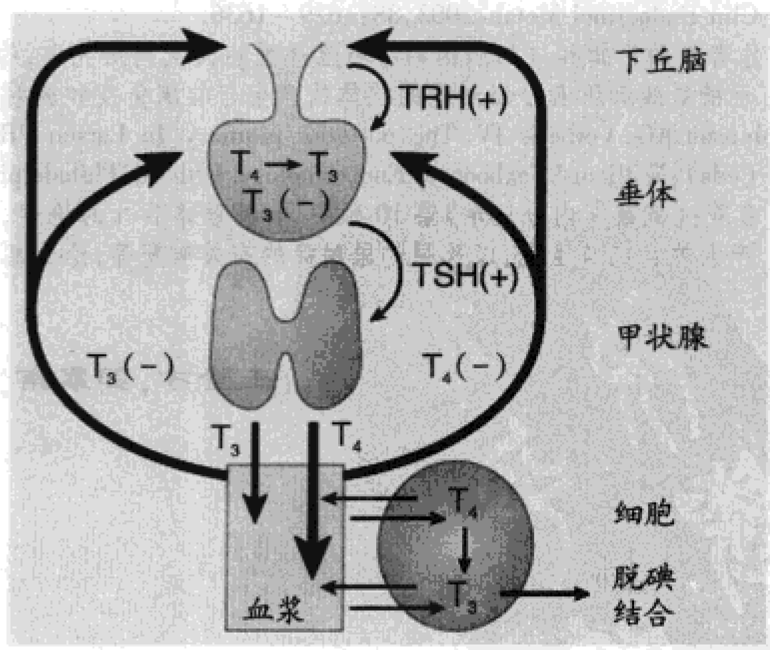



**图 239-1** 下丘脑-垂体-甲状腺的相互关系。TRH 对TSH 分泌为正激发作用,而由 TSH 促使甲状腺激素形成。$T_4$ 是甲状腺分泌的主要产物,在特定脏器如肝、肾的细胞中,转化为 $T_3$。$T_3$ 是生物学活性最强的甲状腺激素,经进一步脱碘或结合而灭活,由胆汁排出。

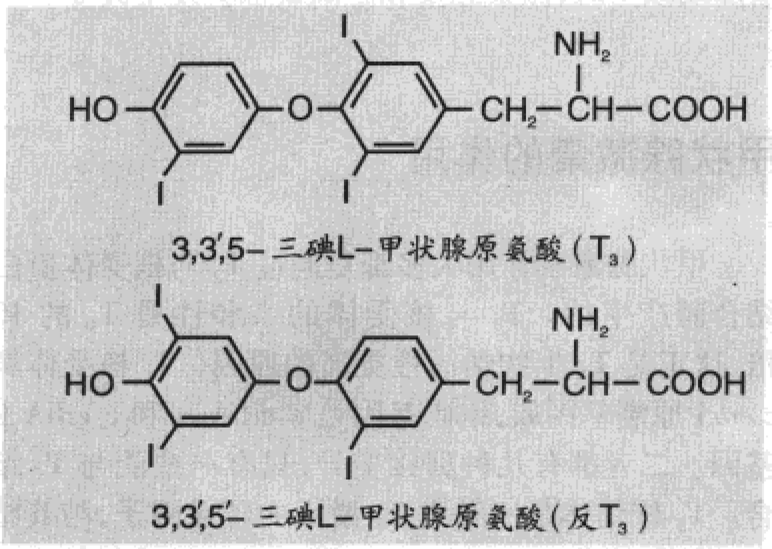



**图 239-2** 甲状腺激素的结构。

(organification)。甲状腺过氧化物酶须由 $H_2O_2$ 激活。有一种黄蛋白酶,可能是一种 NADPH 细胞色素 C 还原酶,产生 $H_2O_2$,但 $H_2O_2$ 生成系统仍未得到精密鉴定。抗甲状腺药物如丙硫氧嘧啶(propylthiouracil;PTU)和甲巯咪唑(methimazole)抑制甲状腺过氧化物酶,而使甲状腺激素生成减少。甲状腺激素是在甲状腺球蛋白上生成的,它是一种 660 kD 的糖蛋白,25%酪氨酸残基都能碘化。一碘酪氨酸(MIT)与二碘酪氨酸(DIT)①由甲状腺过氧化物酶耦联,两个 DIT 相连为 $T_4$,一个 MIT 与一个 DIT 分子相连为 $T_3$。甲状腺球蛋白只有 3~4 $T_3$ 和 0.2~0.3 $T_4$ 残基。甲状腺球蛋白上的机化和耦联反应,是在甲状腺细胞的腔缘进行的,以后经胞吐作用(exocytosis)而以胶原储存。甲状腺激素分泌由腔细胞膜对胶质小滴的胞吞作用(endocytosis)开始。胶质小滴再与溶酶体结合形成吞噬溶酶体(phagolysosomes),甲状腺球蛋白则水解而在基缘释出 $T_4$ 和 $T_3$,进入毛细血管。碘酪氨酸特别是 MIT 和 DIT 由甲状腺球蛋白释出,即由特异性脱碘酶(deiodinase)脱碘,释出的碘化物与来自血液的碘化物混合,以供再次机化利用。脱碘酶水平减低,偶亦可致甲状腺功能减退。

## 甲状腺激素合成的调节

影响甲状腺激素合成的甲状腺内因素主要是甲状腺细胞中碘化物的影响;甲状腺外因素如肽激素,能占据 TSH 受体,特别是在正常情况下;Graves 病时还受甲状腺刺激性免疫球蛋白(TSI)的影响。在碘摄入量极低的情况下,优先合成的是 $T_3$ 而不是 $T_4$。甲状腺中碘化物过多时,可对甲状腺激素形成产生短期抑制。但约 48 小时后,由于碘化物运载系统减少,虽然循环中碘化物水平仍高,甲状腺激素形成仍将恢复正常。碘化物过多也能抑制甲状腺激素的释出。甲状腺球蛋白碘化增多,对蛋白分解性降解的抵抗性增加,释出的 $T_4$ 和 $T_3$ 较少。但碘化物过多,也能使甲状腺激素的生成增多,这在异常甲状腺中尤为突出。因此除在特定情况下,不应以碘治疗甲状腺病。除碘化物外,TSH 也能影响甲状腺功能,对甲状腺激素生成的所有环节,都有激发作用。TSH 与 TSH 受体结合,促使环磷酸腺苷(cAMP)生成,而使蛋白激酶 A 活力提高。与受体结合还能刺激以磷脂激酶 C 为基础的信号传导系统和 *ras* 原癌基因激酶途径(proto-oncogene kinase pathway)。除了碘化物和 TSH 能对甲状腺激素生成产生明显影响外,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、上皮生长因子(EGF)、前列腺素和细胞因子如白介素、儿茶酚胺等,都能影响甲状腺功能。

## 甲状腺外激素生成和更新

大多数 $T_3$ 都是 $T_4$ 在甲状腺外 5'-位脱碘生成的,这是 $T_3$ 生成的另一途径,不受甲状腺功能改变的影响。由于 $T_3$ 的生物学活性是 $T_4$ 的 3~4 倍,因此甲状腺外 $T_4$ 水平的调节影响重大,这可由以下将要讨论的非甲状腺病综合征中看到。$T_4$ 转化为 $T_3$,是由两种类型的脱碘酶运作的。Ⅰ型 5'-脱碘酶含有很少用到的氨基酸硒代半胱氨酸(selenocysteine),在肝和肾中活性最高。甲状腺功能减退时Ⅰ型 5'-脱碘酶活性减低,丙硫氧嘧啶(PTU)和糖皮质激素则抑制之。Ⅱ型 5'-脱碘酶在中枢神经系统(CNS)、垂体、褐色脂肪组织(brown adipose tissue)和胎盘中作用。它对 PTU 抑制有抵抗性,甲状腺功能减退时增多,从而使 CNS 中 $T_3$ 水平仍能接近正常。第 3 种脱碘酶即 5-脱碘酶或Ⅲ型 5-脱碘酶,作用为脱除内环碘化物,使 $T_4$ 转化为无生物学活性的反 $T_3$,而把 $T_3$ 代谢为二碘甲状腺原氨酸($T_2$)。甲状腺激素衍生物包括反 $T_3$ 和一、二碘甲腺原氨酸等,目前尚未发现有何重要生物学意义。

①diiodotyrosine;原文为 deiodinated tyrosine(DIT),"deiodinated"当误。

——译者

除 80% $T_4$ 是以脱碘方式代谢外，甲状腺激素还可通过葡萄糖醛酸和硫酸残基向酚羟基的转移以及胆汁排出而代谢。丙氨酸侧链脱氨与脱羧以及醚桥的裂解，也与甲状腺激素代谢有关。$T_4$ 和 $T_3$ 代谢上的某些特异性区别，是有重要临床意义的。$T_4$ 的半衰期是 1 周，体内总存量是 800 μg，而 $T_3$ 的半衰期是 1 日，体内总存量约 50 μg。因此长期补偿甲状腺激素，$T_4$ 比 $T_3$ 更为合适。甲状腺功能亢进和剧烈运动可使甲状腺激素半衰期缩短，而甲状腺功能减退时则延长之。表 239-1 中所载药物，也能影响甲状腺激素的结合和代谢。

## 激素转运

血浆中 $T_4$ 和 $T_3$ 以游离和蛋白结合形式存在。$T_4$ 与蛋白高度结合，只有 0.03% 是游离的。$T_3$ 的生物活性高，与蛋白结合的比 $T_4$ 少 10 倍，即游离部分为 0.3%。只有游离的激素才能进入细胞，发挥生物学作用，决定甲状腺功能的生理状态。最重要的结合蛋白是甲状腺素结合球蛋白（TBG）、甲状腺素运载蛋白（transthyretin）和转甲状腺素蛋白（transthyretin），即过去所称甲状腺素结合前白蛋白（TBPA）等，清蛋白和某些脂蛋白的作用不大。正常血浆中，$T_4$ 结合情况是：80% $T_4$ 与 TBG 结合，15% 与甲状腺素运载蛋白结合，5% 与清蛋白和脂蛋白结合。$T_3$ 的情况则是 90% 与 TBG 结合，其余与清蛋白和脂蛋白结合，与甲状腺素运载蛋白结合几近于无。可使 TBG 发生改变的情况，见表 239-1。这些情况所致 $T_4$ 或 $T_3$ 改变，可能与甲状腺功能亢进或减退时的甲状腺素过多或缺乏混淆。由于结合蛋白异常致使 $T_4$ 或 $T_3$ 总量的增高或减低时，游离 $T_4$ 和游离 $T_3$ 浓度都还是正常的，甲状腺功能亦保持于正常状态（euthyroid state）。如妊娠和急性肝炎时 TBG 水平增高，$T_4$ 和 $T_3$ 总量增加，由于更多 $T_4$ 已被结合，能进入组织以供代谢和抑制 TSH 分泌的 $T_4$ 较少。故 TSH 水平稍见增高，使甲状腺激素生成增多，从而建立新的稳态，游离甲状腺激素浓度亦归正常。有些药物也能使甲状腺激素浓度降低而不使甲状腺激素结合蛋白减少（表 239-1）。如水杨酸和苯妥英钠能与甲状腺激素竞相结合 TBG，苯妥英钠的影响更为复杂，既能使血清 $T_4$ 总水平减低，也能使游离 $T_4$ 浓度轻度减低。但在这些情况下，TSH 浓度仍为正常，病人不致发生甲状腺功能减退。与结合蛋白改变的情况不同，甲状腺激素生成增加或减少时，激素总量和游离量都会发生改变。

## 甲状腺激素的作用

甲状腺激素作用大多都是通过 $T_3$ 与核受体蛋白结合而产生的。$T_3$ 与核受体的亲和性是 $T_4$ 的 10 倍，这正是 $T_3$ 生物学活性更高的原因。$T_3$ 核受体属 *c erbA* 原癌基因族，编码基因是 c erbA α 和 c erbA β 基因。二者都有几种剪接变异，只有一些能与 $T_3$ 结合。$T_3$ 核受体是一种由 $T_3$ 激活的转录因子，与其结合的特定核苷酸序列位于 $T_3$ 效应基因转录起始位点的上游或下游。很多 $T_3$ 效应基因因与 $T_3$ 核受体蛋白结合而使转录增加，而使特异性 mRNA 和为生长激素、苹果酸酶（malic enzyme）、肌球蛋白（myosin）重建 α 和肌质网钙泵等编码的蛋白形成增多。$T_3$ 还抑制其他基因的转录，如为 TSH-α 和 TSH-β 亚单位编码的基因。在这种情况下，c erbA β 受体特定突变，就能形成普遍性甲状腺激素抵抗综合征，突变体 $T_3\beta$ 受体干扰正常 $T_3$ 受体蛋白作用。除影响转录外，$T_3$ 还影响 mRNA 和蛋白的半衰期，影响 mRNA 翻译，从而可能引起离子转运的迅速改变。产生无效突变体（null mutants）并仍成活的小鼠，为 $TR_\alpha$，$TR_\beta$，以及为 $TR_\alpha$ 和 $TR_\beta$ 二者编码的基因都已缺失。$TR_\alpha$ 突变体表现为心动过缓和体温过低。$TR_\beta$ 突变体则表现为

**表 239-1**

**影响甲状腺激素与甲状腺素结合球蛋白（TBG 结合）的因素**

| |
|---|
| **TBG 浓度增高** |
| 先天性异常 |
| 高雌激素状态 |
| 　妊娠，雌激素治疗 |
| 疾病相关性 |
| 　肝炎，胆汁性肝硬化，急性间发性卟啉病 |
| 药物 |
| 　他莫昔芬，奋乃静，氯贝特 |
| **TBG 浓度减低** |
| 先天性异常 |
| 药物 |
| 　糖皮质激素（大剂量时），雄激素类，门冬酰胺酶 |
| 严重系统性疾病 |
| 　肾病综合征，慢性肝病，蛋白性营养不良 |
| **干扰与 TBG 正常结合的药物** |
| 水杨酸盐，安定，苯妥英钠，呋塞米（速尿），高水平游离脂肪酸 |

$T_4$ 和 $T_3$ 水平明显增高,耳聋,心动过缓,体温过低等。

## 甲状腺疾病的检查

甲状腺病患者的检查,包括体检、甲状腺功能的实验室检查以及必要时其他特殊检查项目如超声、放射性碘摄取和扫描、细针穿刺抽吸等。

### 体检

甲状腺触诊是全身体检的重要内容,常能发现大小、质地和形态等方面的改变。如6%妇女都能触及甲状腺小结。甲状腺增大可能是提示 Graves 病的最先线索,而甲状腺硬实结节则可能为癌。检查甲状腺当由病人做吞咽动作时开始,医生从侧面观察颈部外形。如甲状腺增大而不规整(如有结节),即可发现自胸骨下区上移。甲状腺触诊时,检查者站在病人身后,以两手手指触扪紧靠环状软骨下方的峡部。手向外移动时,第二、三、四指能触及两侧甲状腺叶。吞咽时轻柔施压,在甲状腺表面从指下滑过时,即能感知增大或有结节存在。检查甲状腺,都应包括对外侧和颌下淋巴结的触诊。甲状腺结节大小,可以其两条最大直径的长度记录。

### 测定甲状腺激素含量

用于测定 $T_4$、游离 $T_4$、$T_3$ 和 TSH 的放射免疫测定法及酶联测定法,发展很快,采用较新的检测方法,可使测定的敏感性更为提高。放射免疫测定法已逐渐为酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunoabsorption assays)所取代,用于超敏 TSH 测定的新化学发光剂(chemoluminescent compounds)亦已推出。正常人和甲状腺病时血清甲状腺激素 $T_4$、游离 $T_4$、$T_3$ 和 TSH 浓度,见表 239-2。在大多数情况下,由这些数据即能准确阐明甲状腺功能,很少再需更专门的试验。

**表 239-2**

**正常和甲状腺病时血清甲状腺激素含量**

| | 正常 | 甲状腺功能亢进 | 甲状腺功能减退 |
|---|---|---|---|
| $T_4$(μg/dL) | 4.5~12.5 | >12.5 | <4.5 |
| 游离 $T_4$(ng/dL) | 0.9~2 | >2 | <0.9 |
| $T_3$(ng/dL) | 80~220 | >220 | <80 |
| TSH(μU/mL) | 0.3~6 | <0.3 | >6 |

#### $T_4$ 总量和游离 $T_4$

$T_4$ 总量(4.5~12.5 μg/dL)可因甲状腺功能改变和甲状腺激素结合蛋白浓度亲和性的改变而异。测定游离 $T_4$(非蛋白结合性),即可对这些改变进行校正。目前实验室是以两步酶免疫荧光测定或平衡透析法(equilibrium dialysis)对非蛋白结合性 $T_4$ 作定量测定的,正常值为0.9~2 ng/dL。白蛋白异常性高甲状腺素血症(dysalbuminic hyperthyroxemia)病人,由此测得的游离 $T_4$ 偶可出现过高假象,但由两步免疫测定法测得的非蛋白结合性 $T_4$,很接近游离 $T_4$。$T_4$ 总量乘以估计的蛋白结合度(一般为 $T_3$ 摄取试验),即为游离 $T_4$ 指数。但如后文所将提及的,$T_4$ 指数并不能充分反映非甲状腺病综合征时的甲状腺状态。

以酶联免疫法测定 $T_3$ 总量,正常范围为 80~220 ng/dL,也受结合蛋白的影响,但影响程度较轻。$T_3$ 总量测定不应与 $T_3$ 摄取及 $T_3$ 树脂试验混淆,后者是用于计算游离甲状腺素指数的。

#### 血清反 $T_3$

反 $T_3$($rT_3$)测定(正常范围 20~40 ng/dL)只在特定情况下始有必要。各种系统性病变时,反 $T_3$ 水平增高(40~120 ng/dL),即所谓非甲状腺病综合征(NTI)。由于有些病人的 $T_4$、游离 $T_4$ 和 $T_3$ 水平减低,故其测定有助于 NTI 与甲状腺功能减退的鉴定。后者的 $rT_3$ 水平是减低的。

甲状腺激素结合蛋白 TBG、甲状腺素运载蛋白和白蛋白,都可以免疫法直接测定。妊娠和雌激素治疗期间,由于 TBG 分子代谢清除减少,TBG 水平增长 2~3 倍,糖基化亦增多。家族性变异白蛋白血症性综合征时,有一种对 $T_4$ 亲和性增高的变异型白蛋白存在,致使 $T_4$ 水平增高,而 $T_3$ 及摄取试验则仍正常。甲状腺素运载蛋白变异,也有影响 $T_4$ 结合的报道。$T_4$ 水平增高的原因见表 239-3。

#### 血清甲状腺球蛋白

甲状腺球蛋白(thyroglobulin)只由甲状腺组织产生。正常人甲状腺球蛋白水平虽低,但仍能检出。如因癌症而将甲状腺组织完全切除后,甲状腺球蛋白即应不复检得。故以免疫法检测甲状腺球蛋白的主要

**表 239-3**

**血清 $T_4$ 总浓度增高的原因**

| 甲状腺情况 | $T_4$ | 游离 $T_4$ | $T_3$ | TSH | 说明 |
|---|---|---|---|---|---|
| **甲状腺功能亢进** | H | H | H/N | L | $T_4$ 增高合并代谢和甲状腺功能亢进 |
| **甲状腺功能正常** | | | | | |
| 结合异常 | | | | | |
| 甲状腺素结合球蛋白水平增高 | H | H | H | N | 常染色体显性 |
| $T_4$ 与白蛋白结合增多(家族性白蛋白异常性高甲状腺素血症) | H | N,H* | N | N | 同样"游离 $T_4$"法结果失误* |
| $T_4$ 与甲状腺素运载蛋白结合增多(家族性) | H | N | N | N | |
| 有 $T_4$ 抗体 | H | N,H | N,L*H* | N | 视所用方法而异;可能也有 $T_3$ 抗体 |
| 药物影响 | | | | | |
| 5′-脱碘酶抑制剂 | | | | | |
| 口服胆囊造影剂(碘番酸,碘泊酸) | H | H | L | H | 抑制 $T_3$ 生成 |
| 胺碘酮 | H | H | L | L,N | |
| 普萘洛尔 | H | N | L,N | N,H | 只限大剂量时 |
| 肝素 | H | N,H | N | N | IV 后暂时性 |
| 应用 $T_4$ | H | H | N | L | $T_4$ 补偿时血中甲状腺素轻度增高 |
| 各种疾病时 | | | | | |
| 非甲状腺病综合征 | H,N | N,L | L | N,L,H | 详见正文 |
| 妊娠剧吐 | H | H,N | N | L | 妊娠早期;渐轻 |
| 急性精神病 | H,N | H,N | N | L | 急性期,可自行缓解 |
| 甲状腺外脱碘酶缺陷 | H | H | N | N | 有少数病例报道,但尚未完全证实 |
| 甲状腺素抵抗综合征(垂体和广泛性) | H | H | H | H | 广泛性抵抗综合征时可有甲状腺功能减退征象,特别是与中枢神经系统发育有关。如仅垂体抵抗,则有甲状腺毒症状 |

H=增高;N=正常;L=减低。
按发生率多少为序,如游离 $T_4$=H,N 意为游离 $T_4$ 增高较多,但正常水平亦可见到。

用途,是甲状腺癌手术后。正常上限为 20~25 ng/dL,超逾此限,可能提示甲状腺癌复发。甲状腺功能减退时,甲状腺球蛋白水平亦可增高,如为放射性碘扫描和治疗作准备时。此时测定甲状腺球蛋白是应强调的。但甲状腺球蛋白水平正常,也不能完全除外甲状腺癌复发,因为约 10% 甲状腺癌病人虽已复发,甲状腺球蛋白仍为正常。摄入甲状腺激素,可使甲状腺组织减少,甲状腺球蛋白水平亦将减低。故人为甲状腺毒症(thyrotoxicosis factitia)时,不同于甲状腺炎病人,甲状腺球蛋白水平是减低的。以上两种情况,放射性碘摄取皆低,甲状腺球蛋白水平有助于二者的鉴别。如有抗甲状腺球蛋白抗体存在,即不能以免疫法准确测定甲状腺球蛋白。

### 促甲状腺素(TSH)

血清促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone)水平与活性甲状腺激素浓度为反相关性,是反映原发性甲状腺功能亢进或减退的最佳单项指标。甲状腺功能减退时,甲状腺激素浓度低下,TSH 水平超逾正常上限 6 μU/mL。反之,甲状腺功能亢进时,甲状腺激素水平增高,TSH 即低于正常下限 0.3 μU/mL。现在任何病因所致甲状腺功能亢进时,测得的 TSH 水平皆低于正常下限。TSH 水平减低亦可见于其他情况,包括妊娠初 3 月(分泌人绒膜促性腺激素〈hCG〉),垂体及下丘脑病,非甲状腺病,多巴胺、糖皮质激素和其他药物治疗,以及精神病和新近由甲状腺功能亢进恢复等。垂体衰竭所致继发性甲状腺功能减退(在所有甲状腺功能减退病例中 <5%)时,甲状腺激素生成和分泌虽皆减少,但 TSH 水平不见增长。与此相似,下丘脑病时促甲状腺素释放激素(TRH)生成减少,$T_4$ 和 $T_3$ 浓度虽低,TSH 水平也不会增高。因此下丘脑和垂体病患者不应以 TSH 水平来评估甲状腺功能状态。但 TSH 水平增高偶亦见于

并无甲状腺功能减退时。垂体产生 TSH 的肿瘤偶可导致甲状腺功能亢进。但在广泛性甲状腺激素抵抗综合征时,TSH 水平增高程度就 $T_4$ 和 $T_3$ 水平明显增高而言亦属失当。甲状腺功能减退时,TSH 水平大为增高,只有在甲状腺素治疗后,$T_4$ 和 $T_3$ 浓度恢复正常,才会徐缓下降。甲状腺功能减退所致垂体产生 TSH 的促甲状腺素细胞(TSH-producing thyrotrophs)数量增多,也要在甲状腺功能恢复正常后才能缓渐减少。因此根据 TSH 水平,应在 4~6 周后,才能把甲状腺素补偿剂量增至一般以上。甲状腺功能长期严重减退,可使垂体增大有如垂体瘤。现在已能通过敏感性很高的 TSH 水平测定检测垂体储备,TRH 试验的应用已在减少。

### 抗甲状腺抗体

抗体形成可能是针对甲状腺过氧化物酶、甲状腺球蛋白和 TSH 受体 $T_4$、$T_3$ 和 NIS。这些抗体皆可在血清中出现。最常见的是以甲状腺过氧化物酶为抗原的抗微粒体抗体(antimicrosomal antibody)。桥本(Hashimoto)甲状腺炎时,80% 以上病例皆有抗体增高,但抗过氧化物酶抗体水平虽高,无需特异治疗。约 60% 桥本病患者有抗甲状腺球蛋白抗体。有此抗体的病人,即不可以甲状腺球蛋白水平测定来对甲状腺癌手术后及放射性碘治疗进行随访检查。TSH 受体抗体有几种不同类型,有些促使甲状腺激素生成,有些则只是促使 DNA 合成或阻断 TSH 作用。TSI 就是一种 TSH 受体抗体,促使甲状腺激素生成,见于 90% 以上 Graves 病患者。TSI 与过去测定的长效甲状腺刺激抗体(long-acting thyroid-stimulating antibody; LATS)有关但还不是同一物。不能由临床作出诊断的 Graves 病患者长期应用抗甲药物而 TSH 仍居高不下,提示停用抗甲药物,恐难保持甲状腺功能正常,但也不是必然如此。抗 TSH 抗体能通过胎盘,造成新生儿 Graves 病或甲状腺功能减退。循环中有 $T_4$ 和 $T_3$ 抗体,会干扰对这些激素的精密测定。

## 甲状腺核素检查

### 放射性碘摄取

甲状腺上皮细胞中的 $Na^+/I^-$ 共运体(NIS)主动转运碘化物($I^-$)和电荷与构型相似的分子如 $^{99m}TcO_4^-$ 高锝酸盐与 $^{201}Th$。只有碘能通过机化而长久保存在甲状腺细胞里。利用放射性碘(RAI)的试验有两个,即总放射性摄取率和甲状腺扫描。二者在妊娠期间皆须禁忌。放射性碘摄取率只能大致提示甲状腺功能。24 小时摄取率差异甚大,自 5%~20%,加之体内冷碘(cold iodine)增多时,摄取率亦可大为减低,故对甲状腺功能的提示其实不可靠。亚急性甲状腺炎病人,摄取率大为减低或至于无,而活动性 Graves 病患者摄取率可能正常或增高。因此,放射性碘摄取可用于亚急性甲状腺炎的诊断,而不推荐为 Graves 病的常规检测项目。

### 甲状腺扫描

甲状腺扫描可以图表方式,反映放射性碘在甲状腺中的分布。它可用来确定甲状腺结节与周围正常组织比较,放射性碘聚集是减少("冷结节")还是增多("热结节")。通过摄取也能鉴定腺外甲状腺组织。$^{123}I$、$^{131}I$ 和 $^{99m}Tc$ 皆可用于检查,而以 $^{123}I$ 为佳,因其对甲状腺的放射量远低于 $^{131}I$。以 $^{99m}Tc$ 进行扫描,可于用药后约 30 分钟获得优质影像。有些甲状腺结节碘转运蛋白正常,但不能使碘机化。这样的结节(约占 10%)$^{99m}Tc$ 扫描时不是"冷"的,也是这项检查的重要缺点。鉴定甲状腺癌转移,有时 $^{131}I$ 核素更为可取,因其 γ 线能量较高,对组织的穿透性较强。有些病人的扫描,未能同时确定放射性碘存留增多或减少区附近的可触及结节所在位置。这样的结节可能是自主性的"冷"或"热"结节。由于热结节中寓有甲状腺癌者不到 1%,而冷结节中则达 20%,故甲状腺结节放射性碘摄取率是有用的。患者每日服用 $T_4$ 150~200 μg,4~6 周后再作甲状腺扫描。服用甲状腺素前,甲状腺激素和 TSH 值皆应正常。自主性结节仍显示碘摄取率高("热"),而其他结节则将因丧失对放射性碘的潴留能力而变"冷"。冷结节应以细针抽吸做进一步检查。甲状腺球蛋白水平增高而 $^{131}I$ 扫描阴性的病人,正电子发射体层摄影(PET)对甲状腺癌的影像检查有一定意义。

### 甲状腺超声检查

超声成像能为甲状腺提供高分辨度影像,鉴定直径 1~3 mm 结节。但这样的小结节,并无确切临床意义。超声检查能鉴别实性与囊肿性损害,确定甲状腺激素抑制疗法后结节大小的改变。未能由触诊确

**表 239-4**

**甲状腺结节细针抽吸的检查结果**

| | 病人% |
|---|---|
| 取得足够组织 | 90 |
| 良性肿瘤 | 74 |
| 恶性肿瘤 | 4 |
| 可疑或未定 | 12 |
| 正确诊断 | <90 |
| 假阴性结果 | 4 |
| 假阳性结果 | 1 |

手术后最终病理检查这些结节中约 1/5 为恶性。

定的小结节，可由超声引导细针抽吸取样，以供细胞学检查。但超声检查不能鉴别甲状腺良性和恶性结节；向胸骨下发展和向该区转移的病变，也不能以此鉴定。但对后面这种情形，磁共振成像（MRI）和计算机层面摄影（CT）可能有助。

### 甲状腺结节细针抽吸

甲状腺结节细针（22～27 号）抽吸取材细胞学检查，能作出准确诊断而副作用甚少。唯一不良反应是穿刺结节出血，但一般亦不致有何临床后果。此法检查结果见表 239-4。癌细胞沿针刺途径散播也不致构成临床问题。检查成功的关键是有经验丰富的细胞病理学专家。自细针抽吸的检查方法推出和广泛应用以来，手术切除良性结节的事已大为减少。

## 非甲状腺病综合征

严重系统性疾病、躯体外伤和精神紊乱，都可使甲状腺本身原无病变者的甲状腺激素水平发生明显改变。对此已有过各种术语，如非甲状腺病综合征（non-thyroid illness syndrome），病态甲状腺功能正常综合征（sick euthyroid），低 $T_3$ 综合征（low $T_3$ syndrome）等。病情轻重与甲状腺激素改变程度大致平行。血清 $T_3$ 浓度减低，是此征的关键改变。严重病变时甲状腺激素水平常有改变，可能提示非甲状腺病（NTI）所致甲状腺激素水平改变比甲状腺本身病变更为常见，NTI 是严重疾病时内分泌应答的一端，包括促肾上腺皮质激素（ACTH）和皮质醇增多。细胞因子亦可增多，特别是肿瘤坏死因子、白介素-1 和白介素-6。NTI 对全身代谢和特定脏器功能状况是否有何影响，尚未明了，目前也未主张治疗。NTI 病人如同时发生甲状腺功能亢进或减退，可能成为诊断难题。NTI 有不同变异形式。

### $T_3$ 低 $T_4$ 正常型

血清总 $T_3$ 和游离 $T_3$ 浓度减低而 $T_4$ 和 TSH 水平正常，是 NTI 时最常见的甲状腺激素联合改变。系统性疾病的轻重与 $T_3$ 水平下降大致平行。$T_3$ 水平减低的最可能原因是甲状腺外 $T_4$ 向 $T_3$ 转变的障碍。与此同时还伴有 $rT_3$ 水平的增高，这是 5′-脱碘酶活力减低所致，故 $T_4$ 不再形成 $T_3$，反 $T_3$ 也不再代谢为 $rT_2$。$T_3$ 水平减低可使蛋白周转放慢，故对体内蛋白有保全作用，但对代谢和脏器功能的总体影响如何，仍未明了。由于 $T_4$ 及 TSH 水平仍皆正常，故此型 NTI 与甲状腺功能减退显然是不同的。

### $T_3$、$T_4$ 皆低型

病情更重时，除 $T_3$ 水平减低外，$T_4$ 水平亦可减低。这是几方面改变引起的：（1）甲状腺素结合蛋白（TBG 和甲状腺运载蛋白）减低；（2）蛋白中 $T_4$ 为脂肪酸置换；（3）由于 TSH 水平减低致使甲状腺激素生成减少。$T_4$ 减低程度与病情轻重大致平行。$T_4$ 水平 $<4\ \mu g/dL$ 时，死亡率增加；$T_4<2\ \mu g/dL$ 时，死亡率接近 80%。应用 $T_4$ 不能改变结局，激素水平低下是反映内在病变严重，但对死亡率似无直接影响。除 $T_3$ 和 $T_4$ 水平减低外，$T_4$ 指数亦低，但由透析测定的游离 $T_4$ 水平仍属正常，或仅稍见减低。TSH 水平减低，但在重病恢复期间可能稍见增高。TSH 水平 > 20 μU/mL不符合 NTI，而应认为甲状腺功能减退。

### 非寻常型 NTI

$T_4$ 水平增高，$T_3$ 初为正常以后减低，见于肝病特别是急性肝炎时。$T_4$ 水平增高，最可能是由于 TBG 合成和释出增多。迟发性 $T_3$ 水平减低可见于艾滋病患者，提示预后不祥；但 $rT_3$ 水平不高。精神病特别是双相障碍时初期 $T_4$ 水平增高，$T_3$ 水平正常，TSH 水平不一。高龄病人 $T_4$ 水平常减低，可能由于慢性病、服药或为衰老的调节。但有些健康老人 $T_4$ 水平仍然正常。

### 诊断考虑

已有 NTI 的重病患者中，甲状腺功能亢进或减

退,诊断可能不易。有些病征提示此前已有甲状腺病,如甲状腺肿、甲状腺切除瘢痕、眼球突出、胫前黏液性水肿等,应注意寻找。器官症候如甲状腺功能减退的心动过缓,亢进时的心动过速和细微震颤等,可能成为重要线索,特别是在别无其他病因可资解说时。前已提及,NTI 诱导的甲状腺功能试验改变,可使甲状腺功能亢进及减退时的规范指数压抑不显,但有些准则可能有助于真相的揭示:NTI 病人 TSH 水平超逾 20 μU/mL,就很可能是甲状腺功能减退,应予甲状腺素治疗;同样,如 TSH 水平 $<0.03$ μU/mL,$T_3$ 和 $T_4$ 虽只中度增高,也可能是甲状腺功能亢进。随着系统性疾病的改善,$T_3$ 和 $T_4$ 水平还会更为增高,甲亢症候也更为明显。Graves 病引起的甲亢,TSI 测定可能很有帮助。这类甲亢最好是以 PTU 或甲巯咪唑(methimazole)进行药物治疗。

## 甲状腺毒症

甲状腺毒症(thyrotoxicosis)是指组织接触的甲状腺激素过多,致使脏器功能发生特异性代谢改变和病理生理异常。甲状腺毒症与甲状腺功能亢进是不同的。甲亢是指甲状腺生成和释出甲状腺激素增多,而甲状腺毒症则是指由此引起的临床症候。摄入外源性甲状腺激素过多可致甲状腺毒症,但按上述定义,不能说是甲状腺功能亢进。甲状腺毒症的病因见表239-5,主要是(1)TSI、TSH 或人绒膜促性腺激素(hCG)占据的 TSH 受体增多;(2)甲状腺结节自发性产生的甲状腺激素过多;(3)甲状腺炎的特定时相甲状腺激素释出增多;(4)甲状腺激素摄入过多或有异源性甲状腺激素生成。甲状腺毒症最常见的病因是 Graves 病,约占 60% ~ 90%,在妇女中发生率达 1.9%。男子发生率约为女子的十分之一。其他病因按其发生率多少为序是毒性甲状腺结节,甲状腺炎,人为甲状腺毒症,碘剂性甲状腺毒症,hCG 和 TSH 诱导性甲状腺毒症等。

**表 239-5**

| 甲状腺毒症病因 |
|---|
| **由于甲状腺激素生成过多** |
| TSH 受体占有增多,由于 |
| 　促甲状腺免疫球蛋白(TSI) |
| 　　Graves 病 |
| 　　桥本甲状腺毒症 |
| 　人绒膜促性腺激素 |
| 　　葡萄胎 |
| 　　绒癌 |
| 　促甲状腺激素(TSH) |
| 　　垂体产 TSH 肿瘤 |
| 自发性甲状腺激素生成过多(与 TSH 无关) |
| 　毒性腺瘤(TSH 受体突变型) |
| 　毒性多结节性甲状腺肿 |
| 　滤泡癌(罕见) |
| 碘过多性甲状腺功能亢进(碘性巴塞多效应) |
| **非因甲状腺激素生成增多** |
| 甲状腺激素释放增多 |
| 　亚急性肉芽肿性甲状腺炎(疼痛性) |
| 　亚急性淋巴细胞性甲状腺炎(无痛性) |
| 非甲状腺来源的甲状腺激素 |
| 　人为甲状腺毒症 |
| 　“汉堡牛排”甲状腺毒症 |
| 　异位产生,来自 |
| 　　卵巢畸胎瘤(卵巢甲状腺肿样瘤) |
| 　　滤泡癌转移 |

## GRAVES 病

Graves 病又称 Basedow 病或 Parry 病,以甲状腺激素生成和分泌过多及弥漫性甲状腺肿为特征,其他表现如突眼、皮肤改变(特别是胫前黏液性水肿)等,甲状腺杵状指(thyroid acropathy)亦偶见。以上辅助症候很少同时出现,经历时间各异。

### 病因和发生机制

Graves 病最可能是由于自身免疫性病变,B 淋巴细胞产生的免疫球蛋白,有些与 TSH 受体结合并使之活化,促使甲状腺生成和激素分泌过多。对这些抗体来说,TSH 受体似为抗原性部位,作用有如 TSH,故名**甲状腺刺激性免疫球蛋白**(thyroid-stimulating immunoglobulins;TSI)。Graves 病和其他自身免疫病(如桥本病)还有其他抗体产生。这些抗体与 TSH 受体结合,但只促使甲状腺生长,而不使激素分泌增多。有些抗体与 TSH 受体结合,阻断 TSH 作用,致使甲状腺萎缩。自身免疫性甲状腺病时产生的形形色色的 TSH 抗体,引起的疾病谱包罗至广,Graves 病和甲状腺功能亢进为其一端,而以桥本病和甲状腺萎缩导致甲状腺功能减退为另一端。特异性抗体在眼病中起何作用,现仍未详,重型 Graves 病患者中,发生这种眼病的不到 5%。眼眶成纤维细胞表达的 TSH 受体,是引起眼病的重要眶抗原。作用于眶后成纤维细胞

和肌细胞的非 TSH 眶后抗原的特异性抗体，可能是继发反应。桥本病患者和 Graves 病患者的甲状腺功能正常亲属中，抗 TSH 抗体发生较少。这些病人如同时发生 TSH 封闭抗体，可能防止甲状腺功能亢进的发生。

导致 TSH 受体抗体生成的确切经过和引起抗体生成的因素，尚未完全明了。遗传危险因素特别是 HLA-DR3 位点，对白人 Graves 病的易感性有重要作用，但其他种族与 HLA 的相关性与此不同。女性易患甲状腺自身免疫病包括 Graves 病等，最可能的原因是受性激素的影响。另一方面，由病毒感染产生的特异性细胞因子刺激甲状腺细胞，可在细胞表面特异性 HLA-DR 型的Ⅱ类分子上表达，而把 TSH 受体的片断呈递给 T 淋巴细胞，以后又会刺激 B 淋巴细胞，产生 TSH 受体抗体。以上两种机制并不互相排斥，二者都能促使 TSH 受体引导抗体生成。促成自身免疫反应的因素认识还很肤浅，它们是：(1) 碘化物过多；如缺碘区供碘后 Graves 病的发生率增加；(2) 病毒或细菌感染；如肠结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocoliticus*)感染后 Graves 病可能大量涌现；(3) 糖皮质激素撤除或应激；应激的诱导作用已有质疑，可能与同时发生甲亢和躯体或情感性应激，会使症状加剧而使病人就医有关；(4) 分娩；妊娠期间处于相对性免疫耐受状态，产后复原；(5) 锂剂治疗；因其可能改变免疫反应；(6) 吸烟，特别是作为眼病的危险因素；(7) 细胞因子(如干扰素-γ)治疗，可使免疫反应发生改变。

## 病理

Graves 病时，甲状腺弥漫性增大，血管增多。腺体实质显示肥大、增生，滤泡细胞增高，腺腔中胶质含量则是减少的。淋巴细胞浸润提示此病的自身免疫性质。这些细胞可能产生大量 TSH 受体抗体。服用碘化物可使胶质聚集增多，血管减少，腺体质地较为硬实。接受抗甲状腺药治疗期间腺体增大，要么说明用药过多，致使甲状腺功能减退；要么是剂量过小，不能使受体充分封闭，仍有甲状腺激素生成，腺体亦在继续增长。严重甲状腺毒症可使肌肉萎缩，肌纤维变性，心脏增大，局灶性肝坏死并有淋巴细胞浸润，骨密质减低，毛发脱失。有 Graves 病眼征的患者，眶后内容物增多致使眼球突出。眶后组织除黏多糖特别是透明质酸(hyaluronic acid)增多外，尚有大量淋巴细胞、肥大细胞和浆细胞浸润。眼外肌水肿，圆形细胞浸润，黏多糖沉积，终致肌肉纤维化。胫前黏液性水肿病人，皮肤淋巴细胞浸润亦十分突出，并且有黏多糖沉积。

## 临床表现

表 239-5 所载任何病因引起的甲状腺激素作用加剧，都可使代谢率增加，并使几种脏器功能发生改变。Graves 病患者还有由内在自身免疫性改变引起的特异性临床症候。甲状腺毒症和自身免疫相关症候的轻重及时间过程等改变并无依托性，而是各自独立运作的，也使诊断更为困难。

### 甲状腺毒症

甲状腺毒症的常见症状和体征见表 239-6。Graves 病的典型病人是年约 20～30 岁妇女，近来变得神经质(nervousness)，难以控制感情激动、疲惫，并因睡眠障碍而加剧。说话快，不能安静坐下。常反映近来在家或在工作中与人交往出现麻烦。关问下，还会反映出汗过多而难以耐受，心悸，肌肉软弱，大便次数增多，食欲虽佳而体重减轻。有时亦可因食欲亢进，热量摄入超过热量消耗而使体重增加。绝经期前妇女可见月经稀少或停经。查体皮肤温热而湿润，质地细腻如天鹅绒。发亦纤细，梳头时脱失甚多，故头发渐见稀疏。指甲常与指端分裂(onycholysis)。男子可因雌激素产生增多而使乳腺增大。手指伸展可见细微震颤，腱反射活跃。甲状腺毒症的眼征估计是交感神经张力增加引起的，包括上、下睑距离增大，向上凝视时眼睑滞后，眨眼多。但这些眼征尚非 Graves 病眼病，也不伴有眼球突出。心血管系统症候可甚明显，以窦性心动过速为特征，收缩压常增高，脉压差增大。但真正的高血压甲状腺功能亢进时也不多见，而甲状腺功能减退时则确有之。心跳剧烈，心包活动增强。听诊第一心音增强，常能听到第三心音和收缩期杂音。还可能听到粗糙的来回音，可能是胸膜和心包表面相互摩擦所致。心律失常特别是心房颤动可能导致心力衰竭。肌萎缩，软弱无力，亚裔男子中，尚有低钾性周期性麻痹发生。骨质更新加速，故血钙可能增至 12 mg/dL。其他可能检出的不常见血液改变(只见于 10% 以下病人)如碱性磷酸酶增高，直接胆红素增多，轻度贫血，中性粒细胞中度增多。还可能发生肾小管性酸中毒，免疫复合体肾炎亦有报道。

老人的甲状腺毒症，表现可有很大不同。如常为

神情淡漠而不是神经质。心血管征、全身肌肉软弱和体重明显减轻等则较突出。如发现常规药物治疗无效的心律失常、原因不明性心衰或原有心绞痛近来明显加剧等情况,应作甲状腺激素水平测定。

## GRAVES 病的特有症候

自身免疫性病变导致甲状腺增大、浸润性眼病、皮肤和肢体病变,使得 Graves 病不同于其他病因性甲状腺毒症。触诊常发现甲状腺对称性、弥漫性增大(为正常 2 ~6 倍)。还可能发生甲状腺结节,应取样送检,因为 Graves 病可能与甲状腺癌偕发,虽然这样的情况不多。听诊常能听到甲状腺血流杂音,提示血液供应增加。也有少数病人,甲状腺未见增大。Graves 病的特征是浸润性眼病。临床检查约 20% ~ 40% Graves 病患者能发现眼病,但眼病严重致须严加治疗者仅约 5%。患者诉述易流泪,畏光,眼内有沙粒感,复视,视力减退。眼病累及前部软组织结构的同时,眼后结构受累更甚,且不断加重。眶周和球结膜水肿(chemosis)早期即有,系眶静脉引流障碍所致。眼肌肿胀和纤维化,使眼睑退缩,眼球活动受限,致有复视。向上凝视障碍最常见,外侧凝视受限较少。组织水肿和吸水性透明质酸聚集,使眼外肌充血,眶后结缔组织肿胀,眼球被推向前,致使眼球突出而活动更为受限。眼球突出而眼睑退缩,故眼不能完全闭合,酿成暴露性角膜炎和角膜溃疡。故须注意眼的护理,以防角膜感染和干燥。眼肌增大在后尖处压迫视神经,可使视力模糊、下降,视野缺损,色觉减弱,视乳头水肿。虽无眼球突出,视神经亦可受累。5% ~14% Graves 眼病只见于一眼。但敏感的影像检查(如 CT)仍能发现:这些病人的眼眶病变是双侧性的。有 Graves 眼病的患者,大多都有甲状腺功能亢进,但亦非一概如此,甲状腺功能正常或减退的病人,也可出现眼病。更罕见的症候如 Graves 病与重症肌无力(myasthenia gravis)偕发。有些则有弥漫性淋巴结病和脾大。罕见情况下,Graves 病者还可能伴有其他自身免疫病。

**表 239-6**

**甲状腺毒症的组织特异性症候**

| 组织 | 症候 |
|---|---|
| 中枢神经系统 | 神经质,情绪不稳定<br>手的细微震颤 |
| 心血管系统 | 心悸,心动过速,心房颤动,收缩压和舒张压差异加大 |
| 胃肠道 | 大便增多,胃肠活动亢进,腹泻 |
| 肌肉 | 近端肌肉软弱,肌萎缩,反射亢进 |
| 皮肤 | 温热、湿润而光滑,指甲分离,发细易脱失,出汗过多 |
| 代谢性 | 不耐热,体重减轻而食欲则常亢进 |
| 甲状腺 | 结节大 |

## 诊断和鉴别诊断

严重 Graves 病患者根据甲状腺毒症典型表现和自身免疫症候如眼病等,诊断一般应无困难(表 239-6)。此后即可根据甲状腺激素过多程度,规划治疗。为此测定游离 $T_4$、$T_3$ 和 TSH 水平,即可完成实验室检查。所有 Graves 病患者 $T_3$ 水平皆明显增高,而且大多数病人的游离 $T_4$ 水平也是增高的。但是有些病人在 TSH 受体的明显刺激下,$T_3$ 生成增多,故血清 $T_3$ 水平明显增高,而 $T_4$ 水平则仍正常。综合这两项测定值,即所谓**$T_3$ 中毒症**($T_3$ toxicosis),最常见于 Graves 病初期及复发时。TSH 水平则未能测得,据此即可除外产 TSH 肿瘤及甲状腺激素抵抗引起的甲状腺激素水平增高。典型 Graves 病无需作放射性碘类试验及 TSH 测定。临床诊断较难的是较轻病例、以神情淡漠的甲状腺毒症出现的老年病例以及伴有其他疾病的病例。测定游离 $T_4$、$T_3$ 和 TSH 水平,即能充分确定轻型病例和神经冷漠的老年病例的甲状腺毒症程度。以超敏检测方法未能测得 TSH,在确定体内有大量甲状腺激素存在这点上,意义尤大。间发病(intercurrent illness)可使 $T_3$ 有时是 $T_4$ 水平下降,从而影响甲状腺激素的测定水平。这些病人测定 TSH 即甚有助,如增高即可确定 Graves 病的诊断。如触诊发现甲状腺有一结节,或稍具疼痛,或未触及甲状腺组织,即非寻常,须再另作诊断检查。放射性碘扫描如发现甲状腺冷结节,而结节周围组织摄碘甚高,意义尤大,符合 Graves 病合并冷结节,这样的病例应予手术。也可能是这种情况:结节是"热"的,而结节周围组织则摄碘甚少或无,这样的病例更可能是毒性腺瘤。摄碘极低而甲状腺区触诊疼痛,提示甲状腺炎。如未触及甲状腺组织,甲状腺亦未摄碘,可能为异位产生的甲状腺激素,或为偷服此物。这类病人甲状腺球蛋白水平极低。

诊断 Graves 病时,还要注意区分甲状腺毒症的轻重和自身免疫异常程度的问题。有些病人一侧或双侧眼病表现虽很明显,甲状腺毒症表现则甚微或无;$T_4$ 和 $T_3$ 水平皆在正常上限,TSH 水平为正常下

限或更低。此即所谓**甲状腺功能正常性眼病**（euthyroid ophthalmopathy）或甲状腺功能正常性 Graves 病（euthyroid Graves' disease）。有为数不多的临床综合征，表现有如甲状腺毒症，但其甲状腺激素水平大多皆为正常。如嗜铬细胞瘤（pheochromocytomas）患者可有不耐热、多汗、心悸、心动过速、血糖增高和焦虑状态等征象，而焦虑状态本身，亦可导致激惹、震颤、虚弱、心动过速和消瘦。但这些情况时，甲状腺激素水平也是正常的。

## 治疗

### GRAVES 病

Graves 病的眼病和皮肤病要分别予以治疗。甲状腺毒症的治疗，目的是减少甲状腺激素的形成和分泌。为此有 3 种不同治疗方法可供选择：(1)抗甲状腺药物，抑制甲状腺激素生成有关的甲状腺过氧化物酶；(2)放射性碘；(3)手术。后面两种治疗都是减少功能性甲状腺组织的数量。最常用的方法是抗甲状腺药和放射性碘，应根据病期和轻重、病人具体情况以及医生的个人意愿和经验，选择以何法治疗。由于内在自身免疫性改变的自发性加剧和减轻，使得甲状腺毒症状也周期性加剧和减轻，故 Graves 病的自然病史颇多变异，终生都应进行随访。10% ~20% Graves 病患者有过自发性缓解，约半数病人未经治疗而于 20 ~30 年后，沦于甲状腺功能减退境地，最可能的原因即自身免疫对甲状腺的持续破坏。但不加治疗坐待缓解的作法，亦不宜推荐。但针对自身免疫过程进行治疗，目前尚无能为力。

#### 甲状腺毒症

**抗甲状腺药物治疗**

严重甲状腺毒症治疗，首先是要减少甲状腺激素的生成和释出，以缓和甲状腺毒症症状。如无禁忌证，初治以选用硫酰胺衍化物丙硫氧嘧啶（PTU）和甲巯咪唑（MMI）为佳。放射性碘能促使甲状腺激素释出增多，偶可使甲状腺毒症加剧至达"甲状腺危象"（thyroid storm）程度。严重甲状腺功能亢进病人，甲状腺手术应予禁忌。PTU 和 MMI（英国所用卡比马唑〈carbimazole〉亦代谢为 MMI）抑制过氧化物酶，干扰机化和碘酪氨酸耦联。二者都有轻度免疫抑制作用；用药后，TSI 水平即可减低，可能由于轻度免疫抑制作用，但也可能是由于甲状腺激素分泌减少所致。二者皆在消化道迅速吸收，在甲状腺浓缩。PTU 抑制 $T_4$ 在外周组织中转化为 $T_3$，可使 $T_3$ 水平下降 10% ~ 20%。MMI 虽无此作用，但其功效至少比 PTU 高出 10 倍，在甲状腺内停留时间也更长。MMI 每日用药 1 次即可收效，而 PTU 则须 6 ~8 小时 1 次，才能发挥充分功效。PTU 和 MMI 都能通过胎盘，但 PTU 水溶性更大，故向胎儿的转移较差。PTU 应用最低有效量，每日不要超过 300 mg；PTU 和 MMI 大剂量应用时，都能影响胎儿甲状腺功能。PTU 和 MMI 之间的选择，特别是用药方案，不同医疗中心之间，差异甚大。PTU 最宜用于严重甲状腺毒症和妊娠期间的 Graves 病；中度甲状腺毒症则以 MMI 开始治疗，现有 5 mg 和 10 mg 片剂，始量 20 ~30 mg 每日 1 次。通常须经 2 ~3 周甲状腺毒症状才会出现好转，这比甲状腺激素水平恢复正常可能要滞后一些。甲状腺功能约于 4 ~6 周恢复正常。治疗开始后 4 周复查甲状腺激素，如患者确已遵嘱服药，而激素水平仍未减低，可增至 30 ~40 mg/d。一旦激素水平正常，即应减量。如减低剂量后游离 $T_4$ 或 $T_3$ 水平增高、症状增加，即提示病情再活化，应保持较高剂量，并持续较长时间。多数病人都能以小剂量（2.5 ~5 mg）MMI 维持 12 ~ 24 月。

少数严重甲状腺功能亢进病人以 PTU 开始治疗（100 ~150 mg 8 小时 1 次）。选择 PTU，是因为它比 MMI 更快促使 $T_3$ 水平下降。有些病人须用更高剂量，如 200 ~300 mg 6 小时 1 次。PTU 每片 50 mg，如以每次 2 ~3 片，每日 3 次方式服药，更易取得病人的合作。随着病情的好转，PTU 可不断减量，最后改为 MMI 每日 1 次。多数病人此后即可以较小剂量的 MMI（2.5 ~5 mg/d）维持治疗 12 ~24 月。抗甲状腺药物治疗持续较久，停药后似更易保持甲状腺功能正常状态。复发大多是在停药后 3 ~6 月内发生的。对此青年病人虽仍可试做第二疗程抗甲药物治疗，但获得永久性缓解的概率则已减低。

PTU 和 MMI 治疗期间的不良反应包括甲状腺增大，原因可能为治疗过度，表现为 $T_4$ 水平减低和 TSH 水平增高，但也可能是治疗不足病情再活化所致。提示病情活化的不良表现为 PTU 和 MMI 剂量需再增加，$T_3$ 水平增高比 $T_4$ 为甚。提示预后良好的表现是甲状腺激素水平一直保持正常，特别是 PTU 和 MMI 剂量虽较低，$T_4$ 与 $T_3$ 之比仍保持正常，以及甲状腺体积缩小，TSI 水平下降等。但亦无需常规测定 TSI。

还有一种备用方案,即以大剂量PTU或MMI维持治疗的同时,补充左旋甲状腺素(levothyroxine),以防抗甲状腺药物治疗诱发甲状腺功能减低。此法治疗,据说缓解率甚高,但尚未为其他试验所证实。

硫酰胺类药物副作用见表239-7。这些副作用以用药后的最初3~6月发生最多,最常见的并发症是变态反应方面的,皮疹约见于2%~3%病例。主要毒性反应是粒细胞缺乏,发生突然,约见于0.2%~0.5%病例。虽亦无需因此而要求对白细胞进行常规监测,但治疗开始前仍应作白细胞计数。还须交代病人如遇发热或有感染发生,特别是口咽部感染,应即停药就医。白细胞数 $<0.5\times10^9/L$,即提示粒细胞缺乏,应停用抗甲状腺药,并予广谱抗生素及支持疗法。进一步治疗应选用其他疗法(如放射性碘)。

**放射性碘**

美国成人甲状腺功能亢进,最常用的是放射性碘(RAI)治疗($^{131}I$),这与欧洲和日本的情况不同,他们更愿选用抗甲状腺药物。但对甲状腺毒症,开始治疗仍多选择抗甲药物。中度甲亢并有甲状腺增大的老年病人,对抗甲药物有过变应或毒性反应的病人,以及不能保证多次服药的病人,则以RAI治疗为宜。经过抗甲药物疗程未能长期保持甲状腺功能正常的病人,亦可以$^{131}I$治疗。妊娠期间禁用RAI治疗;妊娠10~12周时,胎儿甲状腺已能收集碘。胸骨后大型甲状腺肿病人,可因RAI诱导甲状腺炎和腺体肿胀而使气道受阻。由于碘接触过多,RAI摄取极低的病人,亦不应以$^{131}I$治疗。

应用$^{131}I$前,应先将抗甲药物停用3~5日。$^{131}I$用药方法,已提出不同方案。一种方法目的是为每克甲状腺组织发送$^{131}I$ 80μCi,故以80μCi乘以估计的腺体重量,并以$^{131}I$摄取率校正。这样向甲状腺发送6000~8000 rad,一般约需剂量5~10 mCi。摄取率低、腺体大、甲状腺毒症严重,致使甲状腺内碘周转甚快的病例,常选择较大剂量。4~5周后,甲状腺毒症状开始好转,40%~70%病人能在6~8周内恢复正常甲状腺功能。约80%病例可能1剂而愈。其余尚需再次治疗,但须待6月后用药。应用放射性碘后,第5日可加用抗甲状腺药,以更快达到正常功能状态。此外,还应作β交感阻断,以解除伴随症状。RAI能诱导一种疼痛性甲状腺炎,而使甲状腺激素急性释出,甲状腺毒症更为加剧。严重甲状腺炎可以抗炎药如阿司匹林治疗,偶需启用糖皮质醇。有些研究发现RAI治疗可使Graves眼病加剧,但有些研究未见有此反应。糖皮质激素与RAI联合应用可能有利,但尚无足够依据作为常规方案提出。但眼病突出首选RAI治疗的病人,糖皮质激素仍可应用。即在RAI治疗期间每日1剂泼尼松(40 mg),以后用2~3月时间抽减。RAI治疗后,尚无甲状腺癌、其他癌症及以后妊娠时畸形增多的确切报道。但仍应建议RAI治疗后6~12月不要妊娠。RAI治疗后可能发生甲状腺功能减退。半数以上病例是在治疗后第1年发生功能减退。此后每年还有2%~3%病例陷于此境。除非另予治疗,RAI治疗后2~3月,都会暂时发生甲状腺功能减退,但以后甲状腺激素仍能自行恢复到正常水平。应向病人说明这样的风险,治疗后近期内每4~6月应随访一次,以后至少每年仍须随访一次。

**表 239-7**

**抗甲状腺药的副作用**

| 严重 | 次重 |
|---|---|
| 粒细胞缺乏(0.2%~0.5%) | 最常见的(1%~5%) |
| 偶见报道 | 皮疹 |
| 肝炎(可致肝衰竭) | 荨麻疹 |
| 胆汁郁积性黄疸 | 关节痛 |
| 血小板减少 | 白细胞减少(计数减少 $2\sim3\times10^3$) |
| 低凝血酶原血症 | |
| 再生障碍性贫血 | 次常见的 |
| 狼疮样综合征及血管炎 | 关节炎 |
| | 腹泻 |
| 低血糖(胰岛素抗体) | 味觉减低 |

**手术治疗**

大型梗阻性甲状腺和含有结节并经细针穿刺确定或疑为癌症的甲状腺,应将腺体大部切除(甲状腺次全切除术)。孕妇严重甲状腺功能亢进难以抗甲药物控制的,可在妊娠中期3个月作甲状腺切除术。此外,很难由抗甲状腺药物获得控制的青年病人,抗甲药物有毒性反应的病人,不宜以抗甲药物治疗的病人以及拒绝放射性碘治疗的病人,皆可手术治疗。但在手术前,仍应使甲状腺处于功能正常状况。以PTU或MMI治疗6周即可达此目的。应用PTU或MMI病人,手术前须服用饱和碘化钾溶液(每日3次每次1滴)共10日,以减少腺体血流,再由经验丰富的外科医师作甲状腺次全切除术。发生甲状腺功能减退、喉返神经麻痹和出血等并发症的病例,应在1%~2%以下。还可能发生暂时性血钙减低、创口感染和瘢痕形成而碍及观瞻等情况。术后发生甲状腺功能减退的,比RAI治疗后稍低,但其发生率统计可能失

之偏低。约10%病人发生复发性甲状腺功能亢进。

**备用和支持疗法**

少数Graves病患者，以上常规治疗皆难使用。如有些病人因毒性反应而不能服用抗甲状腺药，$^{131}$I则因碘接触过多致使摄碘率极低而不能应用，或因妊娠而需禁忌。还有些病人可能由于内在内科情况而使手术风险增高。这类病人口服胆囊造影剂碘番酸(iopanoic acid)或碘泊酸钠(sodium iopodate; Oragrafin)每日1 g，抑制$T_4$转化为$T_3$，可使$T_3$水平迅速下降。还因有碘由药物中释出，故$T_4$水平亦可减低。这些药物只能用2~3月，否则就会失去抗甲状腺作用。$KClO_3$中的过氯酸离子($ClO_3^-$)是甲状腺碘化物转运的竞争性抑制剂。如将剂量限制在每日1 g，就不致发生再生障碍性贫血和胃溃疡之类严重毒性反应。本品对碘剂所致甲状腺功能亢进(Jod-Basedow effect)如因服用抗心律失常药胺碘酮而发生的甲亢，尤为有效。但过氯酸钾只能短期应用，并须严加监护。孤立性以碘治疗甲状腺毒症则属不智之举，因其对甲状腺激素的分泌常无抑制作用。只有正以抗甲状腺药治疗并准备手术以及正以甲状腺危象接受治疗的病人(见后文)，才能给予碘剂。

β肾上腺素能受体阻滞剂如普萘洛尔(propranolol)每日60~120 mg 3~4次分服，有助于心动过速、震颤、焦虑和怕热等症状的缓解。应用这类药物的依据是甲状腺毒症时对β交感系统的敏感性增高和对$T_4$转化为$T_3$的轻度抑制。但有哮喘及充血性心力衰竭病史的患者，不应给予普萘洛尔，因其可使支气管平滑肌收缩，对心脏为负性肌力作用。普萘洛尔亦不应单独用于治疗甲亢，因为它既不能直接抑制甲状腺激素作用，也不能使甲状腺进入正常功能状态。严重甲状腺毒症病人，应补充多种维生素，特别是营养未能达到充分平衡和营养不足时。

### 眼病和皮肤病的治疗

临床有明显眼病的Graves病患者虽达20%~40%，但有严重症状的只是少数。对多数只有轻度眼征的病人，只需给予一般性支持疗法，如夜间抬高头部、戴有色眼镜以防护日光和异物。1%甲基纤维素(methylcellulose)滴眼，利尿剂减轻胫前水肿，还可取得进一步缓解。眼病更重的病人，应在内分泌专家和眼科医生密切合作下处理。严重炎症反应可用泼尼松，每日60~100 mg分次服用，约2~4周，此后以8~12周时间抽减。泼尼松与环孢菌素联合应用亦有之。眶后区外源性X线照射亦未充分肯定。视神经受压征象如视乳头水肿、色觉减弱、视力减低等，则需手术减压，一般皆经窦进入。活动性炎症性病变消失后，手术矫治可能受惠。眶后肌手术可能矫治眼球失调(eyeball misalignment)和复视。眼睑手术旨在保护角膜、缓解不适和改善美容，应为最后手术项目。

## 其他病因性甲状腺毒症

### 毒性腺瘤和毒性多结节性甲状腺肿

甲状腺单个结节和多发性结节都可能出现$T_4$和$T_3$生成及分泌增多。多发性结节又称**Plummer病**。有些毒性腺瘤(toxic adenoma)已发现TSH受体基因有几处点突变，导致结构性活化(constitutive activation)。少数毒性腺瘤是G蛋白突变，也会导致结构性活化。单个结节直径在2~3 cm以上，才会引起甲状腺功能亢进。组织学上这些腺瘤都是滤泡性腺瘤。很多患者都能在甲状腺的一侧触及一个大结节，对侧则萎缩。反之，毒性多结节性甲状腺肿时，则可能发生普遍性结节增大。这些人年龄较大，甲状腺肿已有很长时间，才出现甲状腺激素的自主性产生过多。碘摄入过多可致甲状腺毒症(碘性甲亢效应)，无需TSH刺激的自主性甲状腺组织似容易发生。体检时，多结节性甲状腺肿大小不一，可能向胸骨下发展。实验室检查可见TSH水平减低，$T_3$水平明显增高，$T_4$增加幅度较小。但与Graves病不同，无TSH受体抗体(TSI)及甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体。

RAI扫描有两种表现。有些病人RAI摄取增多而呈不规则的斑片性分布。有些则有一个以上清晰的热结节出现，该处RAI聚集显著增高，而在非热结节区则无碘摄取。两种情况都符合毒性甲状腺肿。但在临床上可能不易发现，因为病人年事已高，常以冷漠性甲亢出现。前已指出，这类病人典型甲状腺毒性征象可能很少，而常表现为神情冷漠、嗜睡、抑郁、消瘦和心脏改变等。

单个毒性腺瘤和多结节性甲状腺肿，多数病人皆以RAI为首选疗法。严重甲状腺毒症时，接受RAI治疗前数周，可能需给予一个疗程抗甲状腺药，以防$^{131}$I治疗后的急性加剧和失代偿。$^{131}$I剂量是每克组织150 μCi，即为Graves病的2倍。发生持久性甲状腺功能减退的不多，因为毒性腺瘤清除后，剩余甲

状腺组织将恢复甲状腺激素的分泌。孤立性腺瘤可作手术切除,特别是年龄较轻的病人。

## 罕见病因

甲状腺毒症既可能由于垂体产生TSH肿瘤,也可能是葡萄胎(水泡状胎块)或绒癌(choriocarcinoma)产生hCG过多所致。绒癌可作适当化疗,持续性甲状腺毒症则可能需用抗甲药物。卵巢畸胎瘤异位产生的甲状腺激素,可致轻度甲状腺毒症。卵巢部位可由扫描发现RAI摄取。手术切除即可矫治。甲状腺滤泡癌并有功能性转移时,很少引起甲状腺功能亢进。治疗见甲状腺癌一节。亚急性及慢性甲状腺炎能释出大量$T_4$和$T_3$,诱导甲亢持续数周或数月。这样的损害对RAI的摄取极慢。**人为甲状腺毒症**(thyrotoxicosis factitia)是误服或有意服用大量甲状腺激素引起的,最常见于刻意减肥和有心理障碍的人。这些病人中,很多都有很易接触甲状腺激素的条件,如过去曾有此物,或有亲友服用甲状腺激素,或本身就是医务人员。以动物颈肌研碎制就的食品,因含甲状腺组织,亦有发生此症的报道("汉堡牛排甲状腺毒症",hamburger thyrotoxicosis)。如有甲状腺毒症状,TSH水平低,$T_4$和$T_3$水平增高,而RAI摄取低,甲状腺球蛋白水平不高,即符合人为甲状腺毒症的诊断条件。服用$T_3$制剂的病人,$T_3$水平虽高,但$T_4$水平仍低。通常只需停服甲状腺激素,很少须对β交感活力再作阻滞,或以碘泊酸类药物抑制$T_4$向$T_3$的转化。

前已提及,**碘甲状腺毒症**即碘诱导的甲状腺功能亢进。最常见于接触碘量过多的毒性结节性甲状腺肿病人,Graves病中亦有报道。但在碘接触前,一般已有甲状腺激素生成的自动调节问题,有些病例据报道在停止碘接触后甲状腺功能即完全恢复正常。Jod-Basedow效应主要发生在碘缺乏区补碘后。美国发生此症,常为接触含碘造影剂和含碘药物所致。如抗心律失常药胺碘酮(amiodarone),含碘37%,即可诱发此病。而发生甲状腺功能亢进,将使心律失常更为加剧,处理上亦更棘手。病情较轻者,可用抗甲药物如MMI。过氯酸钾阻止对碘的进一步摄取,抑制甲状腺激素生成,常用量为200 mg每日4次。

**表239-8**

**甲状腺危象的处理**

**抑制甲状腺激素的生成和分泌**
PTU 400 mg q8h PO或由鼻胃插管灌入
碘化钠1 g IV(24h),或饱和KI溶液5滴q8h

**交感阻滞**
普萘洛尔20~40 mg q4~6h,或1 mg静脉缓注(可反复用药,直至心率减慢);哮喘及与心率无关的充血性心力衰竭无需此药

**糖皮质激素治疗**
氢化可的松50~100 mg IV q6h

**支持疗法**
静脉输液(根据需要可予葡萄糖、电解质、多种维生素等)
控制体温(冷却毯、对乙酰氨基酚;勿用水杨酸盐)
必要时给$O_2$
洋地黄治疗充血性心力衰竭,减低心室率;镇静用戊巴比妥
治疗诱发事项(如感染)

## 特殊治疗问题

### 甲状腺危象

甲状腺危象(thyroid storm,thyrotoxic crisis),是一种危及生命的失代偿性甲状腺功能亢进。最常见于严重甲状腺毒症者发生感染、脓毒症或接受大手术时。严重甲状腺毒症是合并另一病还是发生甲状腺危象,不能作出确切划分。严重甲状腺毒症发生间发病,应按表239-8所载内容,严加治疗,以防病情迅速失代偿而陷于甲状腺中毒危象。发生危象无需甲状腺激素的急剧增多,也不能由实验室检查作出诊断。血浆结合蛋白减少致使组织接触的游离甲状腺激素急剧增加,即可发生危象,但同样可能的是,细胞因子如肿瘤坏死因子-α和白介素-6的同时增加。临床表现符合甲状腺毒症危象的是发热超过间发病预计的体温增高程度,如体温达41℃(105℉)甚至更高,伴有明显心动过速、极度不安、激越、震颤等。患者可能出现意识衰退而有谵妄、精神错乱、迟钝甚至昏迷。还可发生血压下降和充血性心力衰竭甚至急腹症。治疗见表239-8,主要为大量抗甲状腺药物和启用抗甲药后的碘剂治疗。皮质醇代谢明显增高,故11-酮化合物(可的松)生成增多,此物的代谢活性较低。故应给予氢化可的松300 mg,分次应用。普萘洛尔能有效阻断交感活性,故对心率加速和由此所致心衰收效良好。但此药有负性肌力作用,故充血性心力衰

竭时慎用。有哮喘史者不可应用 β 交感阻滞剂。针对诱发事项的治疗和支持疗法亦须立即开始。

## 甲状腺毒症和妊娠

妊娠期间甲状腺毒症的最常见病因是 Graves 病,但毒性多结节性甲状腺肿亦可引起甲状腺功能亢进,葡萄胎及绒癌产生 hCG 过多亦可致甲亢,但更少见。妊娠甲亢可能很难识别,因为妊娠本身亦可使心血管处于高动力学状态,不能耐热。由于甲状腺激素蛋白水平增高,$T_4$ 和 $T_3$ 总量增加,但 $T_4 > 15\ \mu g/dL$,仍高度提示甲状腺功能亢进。妊娠剧吐(hyperemesis gravidarum)可使 $T_4$ 水平增高(高甲状腺素血症),但 $T_3$ 水平正常。除妊娠本身由严重甲状腺毒症引起的内科问题外,新生儿亦有死亡率稍高和出生体重较低的报道。

治疗开始首选抗甲状腺药物。RAI 禁忌,患者须先使甲状腺恢复正常功能状态,才能考虑手术问题。由于 PTU 能抑制 $T_4$ 向 $T_3$ 转化,通过胎盘较缓,在母乳中浓缩水平也比 MMI 低,故孕妇选用 PTU 比 MMI 更为适宜。MMI 所致孤立性皮肤发育不全(aplastic cutis)亦有报道。PTU 因能通过胎盘,故大剂量时能引起胎儿甲状腺功能减退和甲状腺肿。与此相反,甲状腺激素很少通过胎盘。故 PTU 剂量应限制在 200～300 mg/d,加用甲状腺素实无功效。妊娠期间以此方式应用 PTU,相对安全,对胎儿发育及妊娠结局亦无负面影响。如甲亢未能充分控制,应考虑甲状腺次全切除术(subtotal thyroidectomy),最好在妊娠中期 3 月进行。普萘洛尔不宜长期应用,因可能使胎儿出生体重减轻。此外,接受普萘洛尔治疗的孕妇所生新生儿,还有发生心动过缓和对缺氧反应不良的记载。产后阶段母亲有新发 Graves 病、原有静止 Graves 病复发及产后甲状腺炎的风险。这可能是反映妊娠期间的相对免疫抑制,产后不复存在。Graves 病妇女所生新生儿,可因 TSI 通过胎盘而暂时处于甲亢状态,少数是由于遗传素因而发生长期 Graves 病。新生儿的轻度甲状腺毒症无需治疗,因为病变是自限性的。但如甲状腺毒症严重或为时较久,可用 PTU 10～25 mg 8 小时 1 次。有甲状腺毒症的乳母,可以安全接受 PTU 治疗(200～300 mg/d),这样的剂量不会在乳汁中达到影响新生儿甲状腺功能的水平。但 MMI 则能在乳汁中浓缩到较高水平,故不宜用。

## 心脏病

原有心脏病者发生甲状腺毒症,症状可能加重,诱发心功能失代偿。但少数情况下,原无心脏病者亦可因严重甲亢而发生心脏症状。此前并无心脏病迹象的严重甲状腺毒症患者,在甲状腺恢复正常功能状态后,亦有发生心绞痛及高排出量衰竭的报道。Graves 病与二尖瓣脱垂偕发亦见增多。甲亢引起的心脏问题,多为老人,很多都有多结节性毒性甲状腺肿。这些病人应使之尽快恢复甲状腺正常功能状态。为此最好是以适量 PTU 治疗(300～600 mg/d)。心房颤动约见于 10%～15% 病例,充血性心力衰竭征象可能是心室率回应过快和心房收缩缺失所致。因此洋地黄及时减慢心室率和普萘洛尔或阿替洛尔(atenolol)诱导 β 交感阻滞,甚为重要。但洋地黄应用须加小心,因为甲状腺毒症病人对洋地黄的抵抗稍高,故治疗量与中毒量区间较小。同样,充血性心力衰竭者,应用有负性肌力作用的 β 交感性阻滞剂亦须审慎。有心房颤动者,一般应以阿司匹林或华法林钠抗凝治疗。但因维生素 K 代谢增高,华法林所需剂量可能较小。治疗成功,甲状腺恢复正常功能状态的病人,心房颤动常自动恢复规律的窦性心律。如甲状腺功能恢复正常 4 个月后,仍未恢复窦性心律,应考虑心复律(cardioversion)。甲亢病人心绞痛可能大为加剧,致须考虑梗死前绞痛(preinfarction angina)问题。甲状腺功能高度亢进的病人,未经抗甲状腺药物先期处理,不能考虑冠脉造影和搭桥之类干预性处置,以防发生甲状腺危象。禁用普萘洛尔的病人,可用钙通道阻滞剂如地尔硫草(diltiazem)。采用碘造影剂的血管造影检查,可能诱导碘甲状腺效应而使甲状腺毒症状大为加剧,这对多结节性毒性甲状腺肿病人,为害尤大。抗心律失常药胺碘酮,也能引起 Jod-Basedow 效应,称为**Ⅰ型碘胺酮诱导性甲状腺毒症**(amiodarone-induced thyrotoxicosis 〈AIT〉 type 1)。有些病人是由于碘胺酮激活溶酶体引起破坏性甲状腺炎,这是Ⅱ型 AIT,多普勒超声检查可见甲状腺血管大为减少,白介素-6 水平增高。Ⅰ型 AIT 的甲状腺碘负荷过重,可以过氯酸钾治疗(200 mg 6 小时 1 次)。此药可能引起粒细胞缺乏和骨髓抑制,但日量在 1 g 以下,风险甚小。抗甲状腺药物亦常应用,但疗效常甚有限。Ⅱ型 AIT 可用糖皮质激素。有些病人须作接近完全的甲状腺切除术,以恢复正常甲状腺功能状态,防止甲亢对心律失常的有害影响。

## 甲状腺功能减退

甲状腺功能减退(hypothyroidism)是甲状腺分泌激素减少引起的临床综合征,最常见的病因是甲状腺本身(原发性甲状腺功能减退),但也可能是垂体疾病(继发性甲状腺功能减退)和下丘脑疾病(三发性甲状腺功能减退)引起的。甲状腺功能减退使代谢过程减慢,最严重类型即皮肤黏多糖聚集形成非凹陷性水肿,是为“**黏液性水肿**”(myxedema)。有人只把重型甲状腺功能减退称为“黏液性水肿”,有人则认为“黏液性水肿”和“甲状腺功能减退”可以换用。**克汀病(呆小症)**(cretinism)是指出生时即有的甲状腺功能减退,并由此导致智力和躯体发育的异常。广泛性甲状腺激素抵抗综合征(GTRS)是核甲状腺激素受体β型氨酸序列失常致使$T_3$结合减少而发生的。甲状腺激素水平增高可使GTRS时的甲状腺激素作用障碍得到部分补偿,因此多数病人不致发生严重甲状腺功能减退症状。此症罕见。

### 发生率、病因和发生机制

甲状腺功能减退的发生率因地域不同而颇有差异。在碘供应充分的地区如美国,群体中甲状腺功能减退的发生率约0.8%～1.0%。但在世界的缺碘地区,发生率比这要高出10～20倍。白人中新生儿甲状腺功能减退的发生率是0.02%,黑人中则降至0.003%。近来还已发现甲状腺功能减退的其他遗传性病因,包括TRH受体突变,调节TSH表达的垂体转录因子突变,导致生物学灭活的TSH突变,TSH受体和Gs蛋白α亚单位的灭活性突变等。以上情况都很罕见。甲状腺功能减退的病因见表239-9。

***原发性甲状腺功能减退***占所有病例的90%～95%,其余是垂体、下丘脑或遗传引起的。原发性甲状腺功能减退病人大多是在成年期发生甲状腺激素缺乏,只有少数病人是甲状腺激素合成所需酶缺陷、甲状腺发育不良或发育异常及异位甲状腺组织所致先天性甲状腺功能减退。暂时性先天性甲状腺功能减退可能是母亲服用碘或抗甲状腺药物所致。原发性甲状腺功能减退可能是甲状腺缺失型的,甲状腺组织大为减少或缺失,或为腺体增大的甲状腺肿型。成人甲状腺功能减退最常见的病因是自身免疫病,而以甲状腺肿或甲状腺缺失出现。桥本病(Hashimoto's disease)为其主要代表。自身免疫性甲状腺功能减退时,抗体是作用于甲状腺过氧化物酶、甲状腺球蛋白和TSH受体及NIS的。抗甲状腺球蛋白和抗甲状腺过氧化物酶抗体可能只起自身免疫的标志作用,但抗TSH抗体是能致病的。TSH受体抗体能阻断TSH作用,从而使甲状腺激素生成减少。除抗甲状腺抗体外,还可能有作用于其他内分泌器官蛋白的抗体,包括胰腺、肾上腺、甲状旁腺和性腺等,从而发生多内分泌腺缺乏(第244章),患者大多都有明显家族史。

甲状腺自身免疫病与非内分泌性异常的相关性亦增高,如恶性贫血、红斑狼疮、类风湿性关节炎、Sjøgren综合征、慢性肝炎、重症肌无力等。RAI、外束照射和手术所致医源性甲状腺组织破坏造成的甲状腺缺失性功能减退,在美国是仅次于自身免疫病而居第二位的甲状腺功能减退病因。但从世界范围来说,

**表239-9**

**甲状腺功能减退的病因**

| |
|---|
| **原发性甲状腺功能减退** |
| 甲状腺组织量不足 |
| 　自身免疫性病变对组织的破坏 |
| 　　桥本甲状腺炎(萎缩型和甲状腺肿型) |
| 　　Graves病(末期) |
| 　医源性组织破坏 |
| 　　$^{131}$I治疗 |
| 　　甲状腺切除术 |
| 　　外照射 |
| 　浸润性病变对组织的破坏 |
| 　　淀粉样变性,淋巴瘤,硬皮病 |
| 甲状腺激素生物合成缺陷 |
| 　先天性酶缺陷 |
| 　TSH受体先天性突变 |
| 　碘缺乏或过多 |
| 　药物诱导性:硫酰胺类,锂,磺胺药,白介素,肿瘤坏死因子等 |
| **继发性甲状腺功能减退** |
| 垂体 |
| 　全垂体功能减退(如肿瘤、放射、手术、Sheehan综合征) |
| 　孤立性TSH缺乏 |
| 下丘脑 |
| 　先天性 |
| 　感染 |
| 　浸润性(结节病,肉芽肿) |
| **暂时性甲状腺功能减退** |
| 静寂和亚急性甲状腺炎 |
| 停用甲状腺素 |
| **广泛性甲状腺激素抵抗** |

表 239-10

**甲状腺功能减退时的系统病征**

| 组织 | 症状和体征 |
|---|---|
| 中枢神经系统 | 健忘，神情淡漠，黏液性水肿性痴呆，小脑性共济失调 |
| 心血管 | 心动过缓，心包积液，高血压 |
| 呼吸系统 | 通气动力减弱，胸腔积液，睡眠性呼吸暂停 |
| 胃肠 | 便秘，消化道运动减弱 |
| 肌肉 | 腱反射迟缓，肌强硬、痉挛，肌力减弱 |
| 皮肤 | 枯干、粗糙，角化过度，黏多糖沉积所致非凹陷性浮肿 |
| 代谢 | 基础代谢率减低，怕冷，$T_4$ 和药物代谢减慢，体重增加 |

仍以碘缺乏和致甲状腺肿物（goitrogens）所致甲状腺功能减退为主。甲状腺肿性功能减退（goitrous hypothyroidism）是由于 TSH 分泌亢进致使甲状腺增生过度而发生的。碘过多亦可因抑制甲状腺激素生成（Wolff-Chaikoff 效应）而发生此症。已有甲状腺病者尤易发生。患者碘储存虽已增多，仍不能使甲状腺摄取减少，也不能免于 Wolff-Chaikoff 效应而发生甲状腺肿性功能减退。抗心律失常药胺碘酮含碘至为丰富，可使血浆和血清中碘增加 36～40 倍，从而诱导甲状腺功能减退。

**继发性甲状腺功能减退**是由于垂体促甲状腺素细胞（thyrotrophs）被垂体（或周邻）肿瘤以及坏死（如 Sheehan 综合征时）所破坏。TSH β-亚单位突变，可使 TSH 丧失生物学活性，引起继发性甲状腺功能减退。还有因 TSH 受体突变而发生甲状腺功能减退的报道。下丘脑性甲状腺功能减退是由于 TRH 分泌减少，致使 TSH 合成减少。在无 TSH 刺激的情况下产生的 TSH，不能正常糖基化（glycosylation），生物学活性减低。除持久性甲状腺功能减退外，还有亚急性或无痛性甲状腺炎（包括产后类）时发生的暂时性甲状腺功能减退。停止长期甲状腺激素替代疗法，将有数周甲状腺功能减退，直至垂体促甲状腺素细胞数得到补充，甲状腺－垂体反馈恢复正常时。

甲状腺功能减退的病理改变，视病因而异。甲状腺缺失性甲状腺功能减退（thyroprivic hy-pothyroidism）时，甲状腺萎缩，代之以脂肪和纤维组织。反之，碘缺乏时的甲状腺肿性甲状腺功能减退，表现为腺体的高柱状细胞增生。甲状腺外病理改变则与功能减退的病因无关，也较为一致，特征为间质组织中葡萄糖胺聚糖①积存而使皮肤如蜡状。葡萄糖胺聚糖积存是由于清除的减少。长期严重甲状腺功能减退时，毛细血管通透性增加，致蛋白性液体聚集，心包亦可受累。

## 临床表现

不同病因的甲状腺功能减退，症状都相似（表 239-10）。多数病例起病慢而进展徐缓，故临床诊断不易，老人尤甚，他们的皮肤干燥、体重和头发脱失、健忘等征，虽无甲状腺功能减退亦可因衰老进程而发生。甲状腺功能减退病人的典型症状如疲惫加重，睡眠要求增加，情感抑郁，怕冷，膳食未变而体重增加，便秘，健忘，做同样的事所需时间比过去增加，运动耐力减低，剧烈运动时肌肉痉挛性疼痛等。患者以低调粗哑声音诉述以上症状，说话很慢。实际上往往要经过激素替代疗法使甲状腺功能恢复正常后，病人才会充分发现这些改变。表情迟钝而淡漠，眼眶周围浮肿，眉外侧脱失。皮肤因胡萝卜素聚集而发黄、发凉、枯干而粗糙，并有非凹陷性浮肿（黏液水肿）。甲状腺正常、增大或缺如不一，视病因而定。心血管方面心动徐缓，心廓影增大主要是由于心包积液。约 10% 甲状腺功能减退病人血压增高，补偿疗法后恢复。由于发生高胆固醇血症和高血压增多，故甲状腺功能减退病人更易发生冠心病。但心绞痛有时要到启用激素替代疗法后才会出现。还可伴有不同病因性贫血，并可以此引起心绞痛症状。缺铁性贫血是由于铁吸收的减少。叶酸吸收亦减少。恶性贫血是由于胃黏膜萎缩和作用于胃黏膜的抗体。甲状腺功能减退时氧耗量减少，致使促红细胞生成素（erythropoietin）减少，由此所致轻度贫血，亦可看作一种调适现象。肺功能特征是呼吸浅表而徐缓，对碳酸过多和缺氧的呼吸代偿减弱。患者对镇静剂极为敏感，抑制呼吸冲动而致 $CO_2$ 聚集和昏迷。胃肠运动明显减弱，可致麻痹性肠梗阻和黏液水肿性巨结肠（megacolon）。肾脏不但排出游离负荷的能力减低，而且可因抗利尿激素分泌失当综合征（SIADH）而使低钠血症更为加剧。由于相关组织的抵抗性，跟腱反射迟缓是甲状腺功能减退的标志性改变。同样，重度甲状腺功能减退时尚可发生小脑性共济失调（cerebellar ataxia）和末梢神经病。肌肉僵硬，痛性痉挛（cramps），疼痛，腕管综合征（carpal tunnel syndrome）等发生多见。内

①glycosaminoglycans，或称氨基葡聚糖，按即黏多糖（mucopolysaccharide）。

——校者

分泌和代谢改变方面如高泌乳素血症(hyperprolactinemia)所致溢乳,经血过多,低血糖,SIADH 等。长期、严重甲状腺功能减退可使垂体促甲状腺素细胞明显增生,罕见情况下,可使垂体和蝶鞍增大有如垂体瘤。新生儿的甲状腺功能减退须立即进行甲状腺素的补偿治疗,否则将使精神发育严重受阻,身材短小,还可发生聋哑。

## 诊断

甲状腺功能减退的诊断途径见图 239-3。TSH 增高而游离 $T_4$ 低至正常水平,即可诊断原发性甲状腺功能减退。$T_3$ 水平对甲状腺功能减退的诊断无何助益,因为轻度甲状腺功能减退时多为正常,而 NTI 综合征时则大为减低。垂体/下丘脑性甲状腺功能减退时,TSH 水平正常或减低,只有 $T_3$ 或游离 $T_4$ 水平低至正常才有诊断意义。第三代 TSH 测定即 TRH 刺激试验,也很少能提供更多诊断信息。如 TRH 刺激试验 TSH 应答缺失,提示继发性甲状腺功能减退;部分应答或应答迟延,提示垂体功能部分缺乏或下丘脑病。垂体性甲状腺功能减退病人,往往还有其他垂体功能缺乏症候,如在性激素水平低下的情况下,卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平亦甚低下。尤其重要的是注意确定 ACTH 分泌缺乏和由此所致继发性肾上腺功能不全。如有,即不可在皮质醇补偿疗法开始前,先以甲状腺激素进行补偿治疗。但长期甲状腺功能亢进致使垂体促甲状腺激素细胞减少的病人,新近发生甲状腺功能减退,TSH 水平亦可减低。甲状腺功能减退的其他实验室改变如胆固醇、肌酸激酶、乳酸脱氢酶和天冬氨酸转氨酶等水平的增高。

抗甲状腺抗体的存在,符合桥本病,而有发生甲状腺功能减退的风险。甲状腺功能减退早期,$T_4$ 和游离 $T_4$ 稍低于正常低值;$T_3$ 正常,TSH 稍高。此即**亚临床性甲状腺功能减退**(subclinical hypothyroidism)或**腺体衰竭综合征**(failing gland syndrome)。由于 $T_3$ 水平正常,代谢状况得以维持,故甲状腺功能减退症候甚少或无。很多这样的病人以后 TSH 水平继续增高,$T_4$ 和游离 $T_4$ 水平减低而出现临床甲状腺功能减退。桥本病和 Graves 病 RAI 治疗后即常有此情形。产后病人、亚急性甲状腺炎及 Graves 病 RAI 治疗后,常发生暂时性甲状腺功能减退。TSH 水平的改变滞后于 $T_4$ 和 $T_3$ 水平的改变,故须由周密随访,确定是否发生持久性甲状腺功能减退。

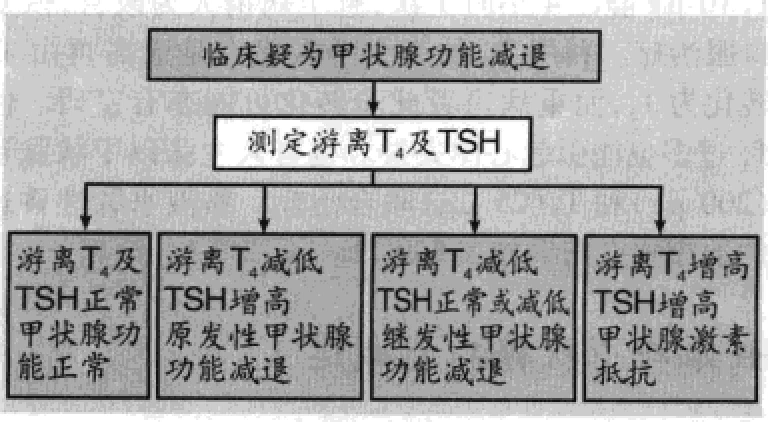



图 239-3 甲状腺功能减退的诊断途径。

## 鉴别诊断

发展充分的甲状腺功能减退,临床表现明显,不致混淆。肾脏疾病发生肾病综合征(nephrotic syndrome)和低清蛋白血症(hypoalbuminemia)时,可能出现面部浮肿,末梢水肿,皮肤灰暗,贫血,血胆固醇增高。肾病患者发生甲状腺肿和甲状腺结节的也增多。TBG 水平减低可使 $T_4$ 总水平下降。但与甲状腺功能减退不同,游离 $T_3$ 不减低,TSH 也不致增高。儿童的 Down 综合征可能很像甲状腺功能减退,而他们发生桥本甲状腺炎并由此导致甲状腺功能减退的也较多,也使鉴别诊断更为复杂,但 Down 综合征病人如无甲状腺病,甲状腺激素水平是正常的。

## 治疗

甲状腺功能减退最好以左旋甲状腺素(levothyroxine)治疗,剂量 0.05 ~ 0.2 mg/d,平均补偿剂量为 1.6 μg/(kg · d)。$T_3$ 是 $T_4$ 在细胞内转化而成的,故体内 $T_4$ 和 $T_3$ 皆有。合成 $T_4$ 的存放期(shelf life)长,疗效匀一。服药后 80% 吸收,每日服药 1 次,即可使 $T_4$、$T_3$ 和 TSH 水平保持稳定。故甲状腺素是用于长期补偿的较好制剂。应向病人说明:此后终生可能都要坚持服药,并须定期接受检查。无冠心病的健康青年,始量可用 75 ~ 100 μg/d,2 ~ 3 周后调整,至达最终补偿量。老年病人和有冠心病者,始量应为 12.5 ~ 25 μg/d,每 4 ~ 6 周增加 25 ~ 50 μg,使代谢率缓渐增加,防止冠状血流供应与代谢需求失去平衡。治疗目的是使甲状腺恢复正常状态,TSH、$T_4$ 和 $T_3$ 水平达到正常范围。由于在功能性甲状腺组织完全缺失的情况下,所有 $T_3$ 都是由甲状腺素药物形成的,甲状腺产生的 20% $T_3$ 已不复有,故 $T_3$ 水平常在正常范围的高值。服用甲状腺素后 2 ~ 6 小时,$T_4$ 水平稍见增

高，故抽血测定甲状腺激素，应在20～24小时后。甲状腺素平均补偿剂量，随年龄而异，其次亦须参照甲状腺功能减退病因和体力活动水平。如5～10岁儿童的平均补偿量为3～4 μg/kg，而老人所需补偿量应比中年成人所需补偿量酌减20%～30%。吸收不良以及服用铝剂（抗酸剂）、考来烯胺（cholestyramine）、洛伐他汀（lovastatin）、硫酸亚铁和利福平的病人，补偿量须酌为增高。妊娠期间特别是妊娠末3月，甲状腺素补偿量应增加30%～50%，分娩后减至常规量。

甲状腺功能减退的补偿治疗简便易行，几无副作用，还能目睹病人恢复活力，因此这种治疗是很能令人满意的。甲状腺素和$T_3$水平，皆可在2～3周内恢复正常。TSH水平则要滞后3～4周甚至更久，因为长期甲状腺功能减退后，垂体促甲状腺激素细胞数已增多。临床可于治疗2～3周后取得改善，但完全恢复正常功能状态，可能需经数月时间。

长期接受$T_4$补偿疗法的病人，每年应作1～2次体检和游离$T_4$、$T_3$及TSH测定。TSH水平是反映补偿适当的良好指标。原发性甲状腺功能减退时，TSH水平低于正常范围，表明补偿过度；高于正常上界，则为补偿不足。长期补偿过度，可使骨更新加速，这对妇女是应特别关注的；但目前尚无证据表明可使骨折率增加。长期$T_4$补偿过度，还能引起心血管方面的改变，特别是心律失常和心脏肥大。亚临床性甲状腺功能减退的治疗则尚有争议。如有甲状腺增大，胆固醇水平增高（特别是LDL∶HDL＞3）或有运动耐量减低和轻度充血性心力衰竭征象，则须给予治疗。

除甲状腺素外，还有三碘甲腺原氨酸$T_3$、$T_3$与$T_4$合剂、甲状腺干粉、甲状腺素加碘（合为一片）等制品。$T_4$与$T_3$联合应用，使得一些病人自觉健康状况很有改善。但现在$T_4$、$T_3$合剂中，$T_3$含量过多，不宜倡用，因为常会造成补偿过度的效果。有一种方法是从甲状腺素总量中扣除50 μg，代之以$T_3$，即上下午各予$T_3$ 5 μg（如$T_4$由150 μg减为100 μg，$T_3$ 5 μg AM，5 μg PM）。以$T_4/T_3$合剂进行补偿，需有缓释剂型的$T_3$，而目前尚无此剂型。再者，$T_4/T_3$联合疗法对相当数量病人的长期效益究竟如何，目前也不能肯定。TSH水平须保持在正常范围，以防甲状腺肥大。游离$T_4$水平则将比只以甲状腺素进行补偿的病例明显为低。但$T_3$的应用只限于特定情况。甲状腺癌手术后，应用RAI前，可以$T_3$作短期治疗，因为$T_3$的半衰期只有1天，而$T_4$半衰期是7日（见“甲状腺癌”节）。黏液水肿性昏迷时，可由胃肠道外注射$T_3$。

## 临床特殊情况

### 心绞痛、心脏手术和甲状腺激素补偿

甲状腺功能减退病人，冠心病发生率增加。心绞痛症状则以甲状腺激素补偿后最为常见，因其可使心脏氧耗量增加。这些病人应强烈推荐适当甲状腺补偿疗法，因为它除可使患者受惠于甲状腺功能正常的一般效益外，还可使胆固醇减低，血压正常。但心绞痛加剧常使适当甲状腺激素替代疗法难以进行。β-交感阻滞剂如普萘洛尔（20～40 mg每日3次）有时虽可使问题解决，但又可能发生显著心动过缓。再者，β受体阻滞剂也无法解决补偿疗法不足与心绞痛发生的两难问题。这类患者的持续性轻至中度甲状腺功能减退，可作经皮经腔冠状动脉成形术（transcutaneous coronary transluminal angioplasty）或冠状动脉搭桥术（coronary bypass surgery）。几项研究已证明：轻至中度甲状腺功能减退状态对临床结局并无不利影响。

### 黏液水肿性昏迷的治疗

严重黏液水肿病人，无论是自发还是受凉、服用镇静或镇痛剂、感染引起的，都可发生进行性意识迟钝而陷于昏迷。黏液水肿性昏迷（myxedema coma）罕见，但却是危及生命的急症，死亡率20%～50%，最好在重症监护室（ICU）治疗。患者应立即投入治疗，如$T_4$和TSH水平不能立即取得，可按临床估计开始治疗。意识迟钝加重和$PCO_2$水平增高，尤需启用甲状腺激素。肾上腺功能亦须测定，因为应用氢化可的松后，垂体－肾上腺反馈即受干扰，而使此后诊断更为困难。患者应以甲状腺激素治疗，以事补偿。甲状腺一次性突击用量可达$T_3$ 300 μg，此后每日静注$T_4$ 50～100 μg维持。有人提出$T_3$补偿疗法，即以$T_3$ 10 μg静注4小时1次，直至病情大为改善，恢复口服治疗。利用$T_3$的一个潜在优点是无需再由$T_4$转化为$T_3$，而重病患者此步转化可能亦有窒碍。但$T_3$过多也能引起心律失常。也有人主张以甲状腺素（200 μg）和$T_3$（25 μg）联合治疗。黏液水肿性昏迷的治疗要点归纳如表239-11。

### 妊娠与甲状腺功能减退

正常胎儿脑发育是在妊娠初3月和中3月的部

表 239-11

**黏液水肿性昏迷的治疗**

| |
|---|
| **应用甲状腺激素** |
| 始量 $T_4$ 500 μg 5~10 分钟注人,继以 $T_4$ 100 μg q24h 直至可以开始口服治疗 |
| 备选疗法:$T_3$ 10 μg IV q4h 至可开始 $T_4$ 口服治疗 |
| **应用糖皮质激素** |
| 氢化可的松 100 mg IV 继以 25 mg q6h 静脉滴注 |
| 注意保温覆盖 |
| 静脉输液、电解质和葡萄糖以纠正电解质紊乱和低血糖 |
| 必要时气管插管和机械呼吸 |
| 治疗诱发病因(感染) |
| 勿用镇静剂、麻醉剂,注意补液过多 |

分时段,此时胎儿甲状腺尚未发育,须赖来自母体经胎盘转移来的甲状腺素。因此对有可能发生甲状腺功能不全的妇女,怀孕前和妊娠初期使其甲状腺达到正常功能状态,是很重要的。妊娠中期甲状腺功能减退,可使所生子女智商减低。因此须及时诊断甲状腺功能减退,并予甲状腺素补偿疗法。孕妇甲状腺功能减退,甲状腺素剂量可能须产加 30%~50%,特别是在妊娠中期和后期。产后甲状腺素仍应减至原用量。

## 甲状腺炎

甲状腺炎(thyroiditis)包括甲状腺的感染性和自身免疫炎症性病变,可分为急性(化脓性)、亚急性疼痛性(肉芽肿性)、亚急性无痛性(淋巴细胞性)、慢性淋巴细胞性(桥本)和慢性纤维性(Riedel)甲状腺炎等类。产后甲状腺炎则为亚急性无痛性淋巴细胞性甲状腺炎的变异型。

### 急性(化脓性)甲状腺炎

急性化脓性甲状腺炎是细菌、真菌、卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)及其他微生物对甲状腺的罕见感染,症状为压痛和肿胀,有时有波动感,披覆皮肤发红。发热及白细胞增多常见。鉴定病原微生物,可能须以细针头对损害进行抽吸。选用适当抗生素,有时脓肿需作引流。长期后遗症罕见,但如甲状腺大部受累,可能发生功能减退。

### 亚急性疼痛性(肉芽肿性)甲状腺炎

#### 发生率、病因和病理

亚急性疼痛性甲状腺炎(subacute painful thyroiditis)亦称 de Quervain 甲状腺炎、巨细胞甲状腺炎、亚急性非化脓性甲状腺炎或肉芽肿性甲状腺炎,是甲状腺发生严重疼痛和压痛的最常见原因。亚急性疼痛性甲状腺炎不算罕见,在所有因甲状腺病而来就医者中,约居5%。最常见于 40~50 岁妇女,并显示与 HLA-B35 有相关性。常在病毒感染后发生,已有流行性腮腺炎病毒、腺病毒、肠病毒、埃可病毒、流感病毒、柯萨奇病毒、麻疹病毒及其他病毒效价增高的报告。10%~20%病人在亚急性期甲状腺抗体效价(抗微粒体、抗甲状腺球蛋白、抗 TSH 受体)增高,而于病变消失后消失。这样的抗体是多克隆性的,最可能的原因是病毒感染所致甲状腺损害引起的。甲状腺增大、水肿,滤泡破坏,并有组织细胞存在,融合为巨细胞。

#### 临床表现

本病多在病毒性咽炎、流行性腮腺炎、麻疹或其他病毒综合征后 1~3 周时发生。甲状腺区疼痛剧烈,并有肌痛、食欲不振、发热、疼痛等症状。触诊时甲状腺压痛极为明显,弥漫性增大,但疼痛可能只限一侧,颈淋巴结偶亦肿大。典型实验室改变为血沉加速,常在 100 mm/h(Westergren 法)以上,RAI 摄取则明显减少(24h <2%)。游离 $T_4$ 和 TSH 水平取决于病期,本病早期由于滤泡破坏、激素释出而使 $T_4$ 水平增高。后期可因暂时性甲状腺功能减退而使 TSH 水平增高。持久性甲状腺功能减退亦偶有之。急性期甲状腺球蛋白水平是增高的。

亚急性甲状腺炎是炎症性自限性病变,故最多只需对症治疗。轻型病例无需治疗,或酌予镇痛如阿司匹林(2~3 g/d)即可。症状较重时,应用糖皮质激素(40~60 mg/d)亦可控制并取得缓解,不出 8~10 日,症状即可大为减轻,激素剂量亦可抽减,4 周后完全停药。有时症状复燃,泼尼松抽减又需恢复。有些病人可能不只一次发作,这类病例发生持久性甲状腺功能减退的风险也随之增加。但在本病初期,患者可能出现甲状腺毒症候,而需以 β-受体阻滞剂如普萘洛尔治疗。肝炎亦偶见,须进行周密随访。

## 亚急性无痛性(淋巴细胞性)甲状腺炎并有暂时性甲状腺功能亢进

### 发生率、病因和病理

亚急性无痛性甲状腺炎(subacute painless thyroiditis)合并暂时性甲状腺功能亢进亦称亚急性淋巴细胞性甲状腺炎及自发性甲亢与静寂性甲状腺炎转化。本病的标志性特征是自限性甲状腺毒症发作及淋巴细胞浸润的组织学征象,这与桥本病时所见是不同的。无论是产后甲状腺炎还是一般群体中发生的散发性病变,都属亚急性淋巴细胞性甲状腺炎。散发性亚急性无痛性甲状腺炎的发生率有一定地区差异,过去缺碘现已补碘的地区,如美国大湖区,散发病例发生较多,在所有甲状腺炎中可占到5%~15%。产后甲状腺炎在美国所有孕妇中约为2%~6%。瑞典和日本发生更多,可达7%~12%。约80%散发病例发生在30~40岁妇女。最可能的原因是自身免疫,而与既往的病毒疾病无关。亚急性淋巴细胞性甲状腺炎与慢性淋巴细胞性甲状腺炎(桥本病)的区别是前者为自限性病程,淋巴细胞浸润度较低,无生发中心(germinal centers)。

### 临床表现和诊断

典型病例起病急骤而有甲状腺毒症候如神经质、怕热、心动过速、体重减轻等。约半数病例甲状腺小而质地硬实,但无疼痛。有些病人初期甲亢现象可能未被察觉,而以甲状腺功能减退症候出现。产后甲状腺炎一般是在分娩后3~6月出现,可能是妊娠期间免疫抑制后的反弹,初期短暂甲亢期后,即可继以甲状腺功能减退。后者持续1~3月,多数患者皆能自行恢复。在初期甲亢阶段(持续2~4月),$T_4$ 和 $T_3$ 水平皆增高,由于滤泡损害释出甲状腺素,故 $T_4$ 增高更甚。甲状腺抗体特别是抗过氧化物酶抗体阳性,但效价不高。血沉正常或稍增速,也与亚急性疼痛性甲状腺炎时的明显增速不同。RAI 摄取抑制。Graves 病症候如眼病及胫前黏液水肿等则无,作为 Graves 病特征的 TSH 水平亦属正常。甲状腺活检可见典型组织学征象,淋巴细胞大量浸润,但常规诊断实无需此举。治疗主要为交感阻滞,如以普萘洛尔解除甲状腺毒症期症状。糖皮质激素则无必要。长期甲状腺功能减退可能需作甲状腺素补偿治疗,但以后剂量仍须递减以至停药,因为多数病人仍能恢复正常甲状腺功能状态。持续有抗过氧化物酶抗体检出的病例,发生甲状腺肿和持续性甲状腺功能减退的增多。同样,有些病人初期以后仍有抗过氧化物酶抗体存在,产后甲状腺炎亦可复发。

## 药物性甲状腺炎

细胞因子治疗性应用的增多,如白介素-6 用于各种恶性肿瘤,干扰素(如干扰素-α)用于慢性乙型和丙型肝炎,有些病例(5%~10%)亦由此而发生甲状腺功能失常。应用白介素-2 病人中,已见到一种甲状腺炎样症候,伴有甲状腺功能亢进或减退。干扰素-γ 所致Ⅱ类 HLA 分子表达,则可能引起 Graves 病。抗心律失常药胺碘酮能诱发一种破坏性甲状腺炎,引起甲状腺功能亢进和白介素-6 水平增高。

## 慢性淋巴细胞性甲状腺炎
(桥本病)

慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis)是最常见的甲状腺自身免疫病,美国人中约3%~4%有之。女子发生率约为男子3倍,多在年届三至五旬时诊断。本病有遗传性,这可由家族性发生增多和与主要组织相容性抗原如 HLA-B8 的相关性得到证明。甲状腺肿型桥本甲状腺炎,以 HLA-DR5 阳性病人发生较多,而萎缩型则与 HLA-DR3 相关。抗过氧化物酶和抗甲状腺球蛋白抗体的存在,表明此病的自身免疫性。桥本甲状腺炎与其他类型甲状腺炎的区别就是甲状腺抗体水平极高。此外还可有抗 TSH 受体抗体发生,此抗体常为封闭性,影响 TSH 作用。TSI 亦偶见,引起甲亢和 Graves 病与桥本病偕同发生,即桥本腺毒症(Hashitoxicosis)。甲状腺的病理改变主要为大量淋巴细胞浸润,正常滤泡结构为之破坏。淋巴滤泡及生发中心仍能见到。大量淋巴细胞的存在,是本病的标志性特征,并以此而与它型自身免疫性甲状腺炎区分。但桥本病的大量淋巴细胞浸润,与原发性甲状腺淋巴瘤的鉴别,有时不无困难。桥本病时甲状腺淋巴瘤发生虽多,但总体来说还是罕见的。再者桥本病的甲状腺病理改变,是以遍及腺体各处的广泛纤维化为特征的,桥本病的临床表现亦有不同。发生甲状腺肿性而非萎缩性改变,则可

以自身免疫抗体的大量存在来解释。如萎缩性甲状腺炎时为TSH受体封闭抗体效价增高。其他桥本病患者的甲状腺肿和Graves病征,则是由于TSH的存在。

## 临床表现和诊断

甲状腺增大是桥本甲状腺炎的最常见征象,75%病人为甲状腺功能正常的甲状腺肿,其余为萎缩型而未必能被触及。20%病例以甲状腺功能减退为初期征象,发生功能亢进的不到5%,为自限性亦可长期存在,即桥本腺毒症。Graves病中提到的免疫系统中主要改变,亦可见于桥本病。二者皆为自身免疫病,差异在于Graves病时以特定类型的TSH受体抗体为主,并以TSI突出,而桥本病时则为TSH受体封闭抗体。此外,淋巴细胞浸润对腺体正常结构的破坏性,也比Graves病时严重得多。桥本病患者发生较多的其他自身免疫病如内分泌系统的自身免疫病致使肾上腺、甲状旁腺、垂体和性腺破坏以及对胰腺β细胞的损害。此外,恶性贫血、Sjøgren综合征、红斑性狼疮和特发性血小板减少性紫癜之间,亦有相关性。Graves病亦可与以上疾病偕发。

查体可见甲状腺对称性无痛性增大,质地硬实如橡胶,表面不规整。腺体肿大、硬实可能产生压迫症状,影响吞咽,造成人口梗阻和气管压迫。有时只能触及一个硬实的腺叶,或一个质地硬实的结节,为仅存的腺体残余,其他则皆已毁于自身免疫过程。实验室检查90%病例抗过氧化物酶阳性,50%有抗甲状腺球蛋白抗体。$T_4$及TSH水平可能正常。甲状腺功能减退型病例,TSH水平增高而$T_4$及游离$T_4$水平减低。RAI扫描无需常规进行,亦无诊断意义。因为总体摄取可能正常,也可能增高或减退;局灶性碘聚积增多或减少亦不一。细针抽吸虽无需常规施行,但对桥本病时以硬结出现的甲状腺残余与甲状腺良性腺瘤及甲状腺癌的鉴别,可能有助。桥本病时甲状腺癌发生率未见增加,淋巴瘤的发生虽说增多,但终属罕见。

## 治疗

桥本病的内在自身免疫性病变,目前尚无法治疗。故治疗只能争取达到甲状腺正常功能状态,并对甲状腺肿引起的机械性问题进行处置。如$T_4$水平减低而TSH水平增高,即应开始甲状腺素补偿疗法。有些病人只有TSH稍见增高,$T_4$仍在正常低值,亦无甲状腺功能减退症候。这类病人仍应接受补偿治疗,以防止甲状腺继续增大和甲状腺功能减退症候的发生。有些病人虽经甲状腺素治疗,仍未能使甲状腺肿缩小,而梗阻症状可能又需手术解除。桥本病早期,可有暂时性甲亢出现,对此只需以β阻滞剂对症处理。已充分建立的桥本病发生甲亢,可按Graves病治疗,首选当为抗甲状腺药物。

## 纤维性甲状腺炎
(RIEDEL甲状腺炎)

纤维性甲状腺炎(fibrous thyroiditis)时,甲状腺组织为慢性发炎的致密纤维组织所取代。触诊时甲状腺坚硬如石,可能很像甲状腺癌。甲状腺穿刺抽吸,可以明确诊断。可能发生支气管梗阻而需手术。硬化性纵隔炎、腹膜后纤维化、胆道纤维化和眶假瘤等,皆曾见于这类患者。如有甲状腺功能减退,应作补偿治疗。

# 非毒性弥漫性和结节性甲状腺肿

所谓**非毒性**(nontoxic)或**单纯性甲状腺肿**(simple goiter),是指良性甲状腺上皮细胞大量复制所致甲状腺质量增加。非毒性甲状腺肿病人,甲状腺激素水平一般正常。甲状腺增大是历时多年的缓慢发展过程,以初期的弥漫性增大开始,以后多演变为多结节性。非毒性甲状腺肿是美国最常见的甲状腺病,美国人口中约5%有之。发生率随年龄增长,女子发生率约为男子的3~5倍。甲状腺肿可按流行病学情况,分为地方性和散发性。群体中甲状腺增大发生率在10%以上,为**地方性甲状腺肿**(endemic goiter),估计为环境因素所致,如缺碘或食物链中抑制甲状腺激素形成的致甲状腺肿物(goitrogens)存在。**散发性甲状腺肿**(sporadic goiter)指群体中少数人的甲状腺增大,病因不一,最常见的是甲状腺外生长因子对甲状腺生长的刺激。TSH就是最常见的刺激物。由于甲状腺激素水平适度和TSH水平正常或减低的病人,也能发生甲状腺肿,说明甲状腺细胞对TSH的敏感性大为增加,或为其他因素促使甲状腺细胞增生。IGF-1和EGF对甲状腺细胞生长的刺激作用,亦有报道;而TSH受体抗体目前还只发现对甲状腺细胞生长的刺激作用。不同的甲状腺细胞,生长特性亦不尽

同，无需生长因子的刺激，即可进入分裂周期。非癌性分裂和生长趋势增高的特异性甲状腺细胞及其后裔，就能形成新的甲状腺滤泡。由于导致甲状腺肿的具体因素不同，因此也不是所有甲状腺肿病人都能因甲状腺素治疗而使腺体皱缩，TSH 水平减低。

甲状腺肿的病理改变不一，视其病期和病因而定。初期为滤泡肥大及血管丰厚，遍及腺体各处。随着病程的延长，滤泡大小即不尽同。有些趋于退化，有些则增大而有胶质积存。有时肥大区与萎缩及退化区之间，以纤维区分开。这种混合性滤泡活性，在 RAI 扫描时即表现为摄取率的斑片性增高和减低。

## 临床表现

非毒性单纯性甲状腺肿病人可无症状，或为甲状腺增大所致机械性压迫症状。可能遭受压迫的组织结构是气管、食管、喉返神经和颈部大静脉。胸骨后甲状腺肿最常见的症状是气管压迫所致偏移、狭窄和软骨软化(chondromalacia)。气管狭窄须达其正常直径的 20% ~30%，才会引起呼吸症状，主要是吸气性喘鸣(inspiratory stridor)。喉神经牵拉和压迫所致声音嘶哑，虽可见于良性甲状腺肿，但应警惕癌症的可能。验证胸骨下甲状腺肿，可请病人举双臂过头，使甲状腺肿被牵拉向上进入胸腔入口，即可因颈静脉回流受阻而使面部充血紫红，甚感不适(Pemberton 征)。甲状腺内局部区域的急性疼痛性肿大，常为甲状腺结节内突发出血所致，出血吸收后，症状亦可缓解。缓渐进行性发展的明显结节，须由细针穿刺细胞学检查以除外甲状腺癌。

地方性流行区的先天性甲状腺肿，最可能的原因是缺碘所致甲状腺激素生成不足，或有致甲状腺肿物(goitrogens)存在，致使 TSH 刺激腺体生长。散发性先天性甲状腺肿则常由于甲状腺激素的生物合成失常，可能缺陷为：(1)碘化物未能进入甲状腺；(2)过氧化物酶活力缺乏；(3)碘酪氨酸耦联不足；(4)甲状腺球蛋白水解障碍；(5)甲状腺球蛋白生成异常；(6)脱碘酶不足或缺失，碘化物不能保存在甲状腺内。这些缺陷都很罕见，在所有先天性甲状腺功能减退中，只约 10%。但如听容不治，将发生甲状腺肿和呆小症。有些病人发生非毒性甲状腺肿和轻度甲状腺功能减退。先天性甲状腺功能减退并有第Ⅷ脑神经性耳聋，即 Pendred 综合征。该征基因已被鉴定，其编码蛋白(pendrin)亦已克隆到。

## 诊断技术

甲状腺肿病人反映甲状腺功能状态的最敏感指标是 TSH 水平。它可在 $T_4$ 水平正常或正常低值及 $T_3$ 中度正常的情况下增高。多数患者皆可受惠于甲状腺素的补偿疗法，可使 TSH 降至正常范围，解除对甲状腺生长的刺激。非毒性甲状腺肿病人每年应检查甲状腺功能状态 1 ~2 次，因为随着时间的推移，有些甲状腺结节会发展为自主性(autonomy)，演化为毒性腺瘤而有甲状腺毒症发生。此外，碘摄入过多亦可由于 Jod-Basedow 效应而发生甲状腺毒症。由于甲状腺肿进行性退化，TSH 水平不断增长，亦可发生甲状腺功能减退。如有压迫症状，应作甲状腺胸骨下发展的检查，最好是 CT 和 MRI。如无此影像条件，放射线检查亦可发现气管偏移，再由肺功能试验证实吸气受阻。地方性甲状腺肿病人，特别是由碘缺乏引起的，实验室检查可见 $T_4$ 低值，$T_3$ 正常，而 TSH 水平增高以刺激甲状腺代偿性增长。碘摄入量可由尿中碘化物排出获悉，在碘缺乏区，排出量是相应减低的。

## 治疗

治疗目的是使甲状腺体积缩小，解除压迫症状，达到甲状腺正常功能状态。甲状腺肿的治疗途径见图 239-4。散发性甲状腺肿并有 TSH 水平增高的，甲状腺素治疗即甚合宜。甲状腺素剂量可由每日 100 μg 开始，以后酌为调整，至使 TSH 到达正常低值而非不可测出范围。大型非毒性弥漫性甲状腺肿病人，$T_4$ 和 TSH 水平正常者，亦可按此处理。如治疗 1 年后，甲状腺体积缩小 20%，即属治疗有效。而治疗显示有效的病人，此后治疗可能须无限期延长。

多结节性甲状腺肿特别是老年病人的治疗，较为困难。必须测定 TSH 水平，如减低或在正常低值，不可启用甲状腺素治疗。还可以 RAI 扫描和抑制试验，引导甲状腺素治疗，已见前述。发现自主性区域，亦可排除甲状腺素治疗。多结节性甲状腺肿病人，如无自主性灶区，而 TSH 水平正常高值或增高，可以试用甲状腺素治疗。老年人甲状腺素始量不应大于 50 μg，剂量增长当以 25 μg 为度，4 ~6 周调整一次。病程久远的多结节性甲状腺肿，甲状腺素抑制疗法效果令人失望，肿大的腺体缩小甚微或无。但因结节之间

的甲状腺组织，仍能大为减少，故结节可能更为突出。如治疗6～12月后，多结节性甲状腺肿仍未相应缩小，甲状腺素治疗即应停止。这样的病人停药1月后，可能暂时发生甲状腺功能减退症状，持续约1月。

地方性甲状腺肿的最佳疗法是补碘，每日供碘约200 μg；已鉴定到致甲状腺肿物者，应予剔除。但供碘可因Jod-Basedow效应而发生甲状腺毒症。甲状腺肿只有已引起明显梗阻症状，腺肿大小已非甲状腺素治疗所能缩减时，才须手术。甲状腺部分切除后，仍应给予甲状腺素[1.6 μg/(kg·d)]，以防再生性增生。大型甲状腺肿亦曾试用RAI治疗，收到一些功效，可能须作1次以上$^{131}I$治疗。$^{131}I$能引起甲状腺炎和甲状腺肿胀，致使梗阻症状急性加剧，故只能对经过周密观察的病人作此治疗。

## 甲状腺良性和恶性结节

甲状腺结节是甲状腺中能被触及的单个异常，可能是良性腺瘤，也可能是甲状腺癌。甲状腺结节常见，约见于5%人口。甲状腺癌则要少见得多，百例甲

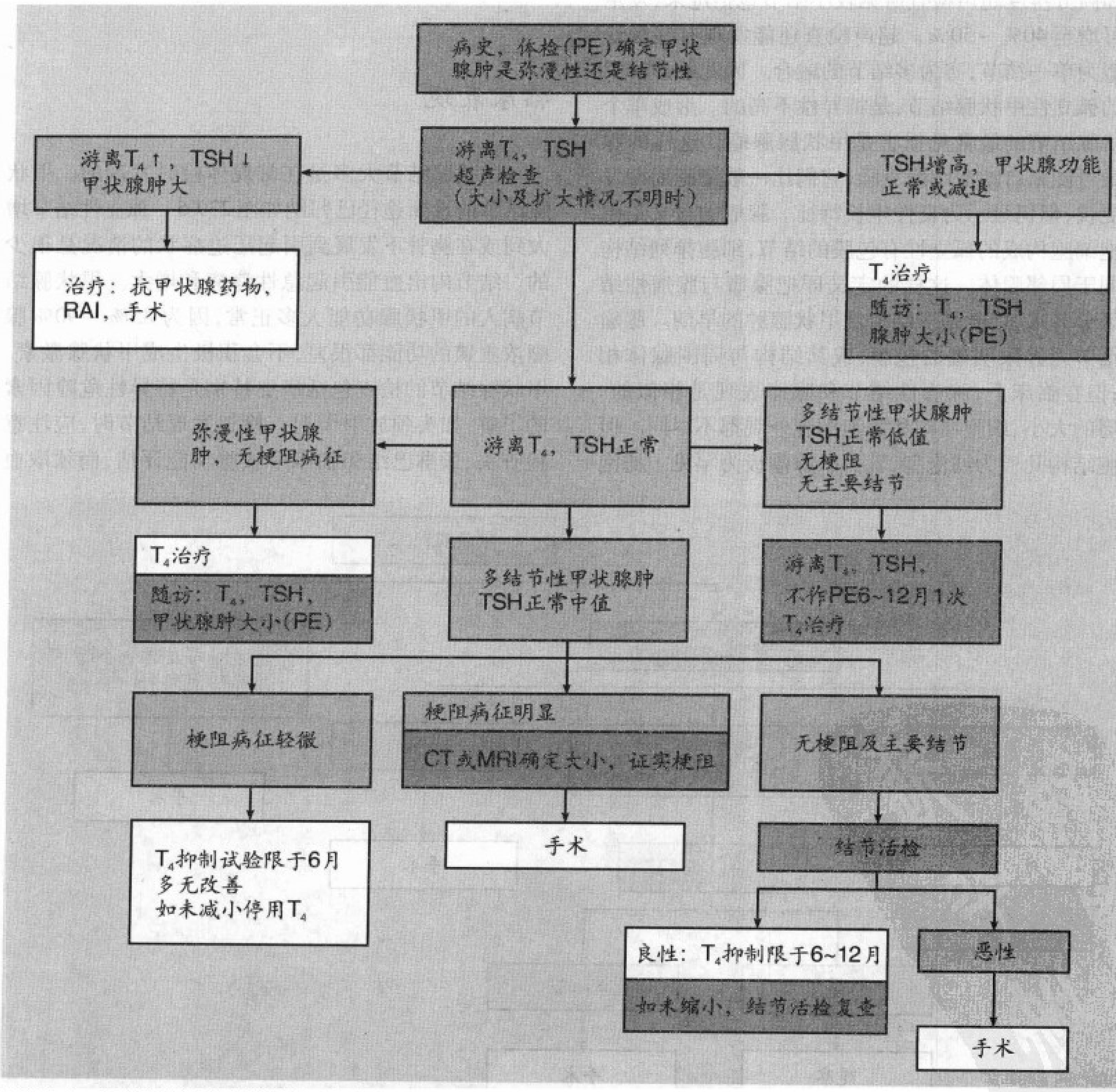



**图241-4** 非毒性弥漫性及结节性甲状腺肿、甲状腺功能状态未定病人的检查和处理。CT＝计算机体层摄影；MRI＝磁共振成像；RAI＝放射性碘；$T_4$＝甲状腺素；TSH＝促甲状腺素。

状腺结节中，甲状腺癌仅约4例。鉴别良性和恶性结节是一项重要任务，最好是以细针抽吸，由损害中取材做细胞学检查。择期性手术即需作此鉴别。

## 孤立性甲状腺结节

### 发生率、病因和病理

甲状腺结节直径至少须达1 cm，才能被触及。这样的结节，约见于6%妇女和1.5%男子。如把尸检和高分辨度超声检查所见较小结节包括进来，发生率可增至40%～50%。超声检查还能发现有些触诊时似为单一结节，实为多结节的融合。因此触诊时发现的孤立性甲状腺结节，是特异性不高的。形成单个甲状腺结节的最常见损害是甲状腺腺瘤。这样的腺瘤最可能来自滤泡细胞克隆，它们比一般细胞周期发展更快，但仍显示为良性生长特征。腺瘤的含义是由滤泡细胞构成的孤立性有包膜的结节，细胞排列结构不同于周邻腺体。这样的定义即把腺瘤与腺瘤性结节区分开来，后者是多结节性甲状腺肿的早期。腺瘤性结节无界限明确的包膜，或其结构与周围腺体相似；但在临床上，腺瘤性结节和腺瘤表现是相似的。腺瘤的大小、细胞结构和滤泡细胞外观都不尽同。但细胞结构几皆为滤泡型，乳头状腺瘤极为罕见。滤泡性腺瘤可分为小滤泡性和大滤泡性损害，以及几乎不含胶原的胚性变异型。Hürthle细胞性腺瘤是由含有大量线粒体并有嗜酸性染色体特性的滤泡细胞构成的。在这些不同类型的腺瘤中，尚未发现功能表现与恶变倾向之间有何联系，它们也不是甲状腺癌的前体。由于腺瘤细胞量多，细胞分裂昭然可见，因此抽吸物细胞学检查常无法鉴别良性滤泡性腺瘤与滤泡癌。侵袭包囊和血管浸润是恶性损害的标志性特征，但只能以整个结节进行组织学检查时才能作此评估。结节生长常超逾血液供养，发生囊肿性变性。滤泡型肿瘤的最终病理检查统计是：良性腺瘤85%，癌15%。

### 临床表现

甲状腺结节大多是在常规体检时发现的。甲状腺结节的诊断途径已归纳如图239-5。孤立性结节增大到或在胸骨下发展到引起压迫症状的情况是很少的。结节内出血能引起急性疼痛和增大。甲状腺结节病人的甲状腺功能大多正常，因为85%～90%腺瘤浓集碘的功能都很差，不会积极生成甲状腺激素。甲状腺结节的检查包括病史特别是特异性危险因素的了解，如头颈放射情况。检查发现结节时，应注意检查头、颈淋巴结和临床甲状腺功能评估，尚须取血

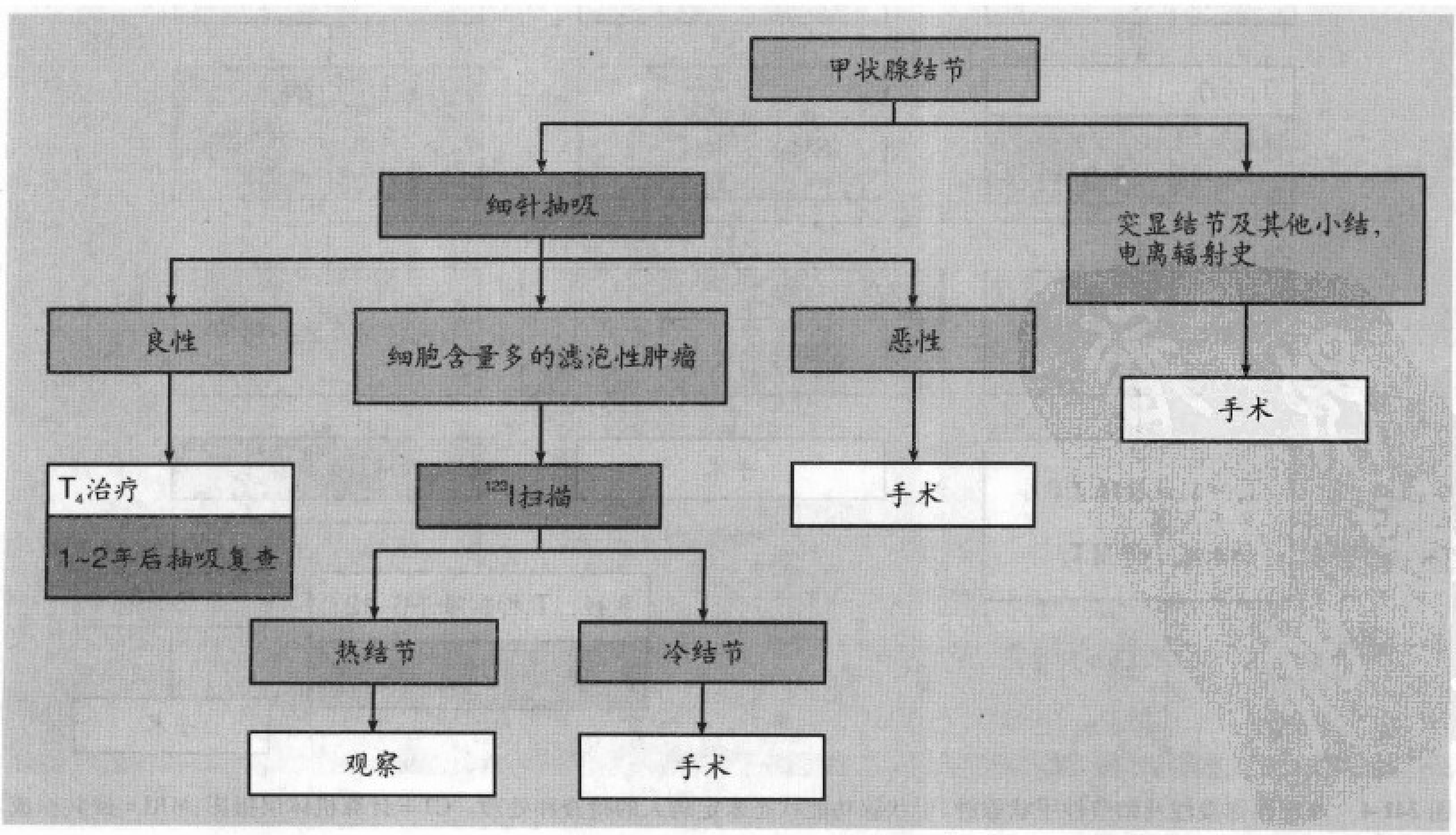



**图239-5**　甲状腺结节的诊疗途径。

测定游离 $T_4$ 和 TSH，以确定甲状腺功能状态。甲状腺结节细针穿刺取材的细胞病理学检查，能作出最确切评估。细针穿刺抽吸的预期检查结果见表239-4。

### 治疗

如确定结节为乳头状癌，应予手术。如结果可疑，尚难对滤泡性腺瘤与癌作出鉴别，可作 RAI 扫描。甲状腺结节 85% ~90% 都是无功能的“冷”结节，而这样的冷结节中，约 20% 为恶性。细胞学检查结果可疑的结节，如 RAI 扫描无功能，应手术切除。10% ~15% 甲状腺结节是有功能即“热”结节，这样的损害中，甲状腺癌发生率不到 1%。功能亢进的孤立性结节，TSH 受体大多连续发生获得性体细胞活化突变，即使 TSH 受体未被 TSH 据有，也能刺激甲状腺激素的生成。还有数量较小的腺瘤，Gs α 信号蛋白发生活化突变。功能亢进的孤立性结节，90% 以上都有 TSH 受体或 Gs α 突变发生。这样的病人如甲状腺功能正常，可作随访，注意检查甲状腺大小和功能状态。他们中间，约 25% 迟早会发生甲状腺功能亢进。这些病人在以 PTU 或 MMI 治疗使甲状腺恢复正常功能状态后，应将结节切除。老年病人和手术风险大的病人，可以 RAI 清除这样的结节。也有在超声指引下，注射乙醇消除功能亢进性结节的。

约 75% 病人的甲状腺结节，抽吸检查证明为甲状腺良性结节。这些病人大多没有压迫症状。TSH 水平正常的病人，应予甲状腺素，始量 100 μg/d，但老人和有心血管症状的病人，宜用较小剂量，已见前述。大多数病人 6 ~12 月内，结节都能缩小约 1/5。如甲状腺素治疗无何效验，即应停药。此后仍应十分关注结节大小，如仍在增大，间隔 1 ~2 年应再抽吸复查。结节增长迅速特别是在甲状腺素治疗期间如此，应再抽吸复查。结节增大，也可能是囊肿性损害中液体聚集。囊肿虽能抽吸，但液体还会迅速聚集，而使结节不断增大。良性结节不断增长，亦可切除。

## 甲状腺癌

### 发生率和病因

甲状腺癌(thyroid cancer)几乎都以甲状腺可被触及的改变出现。虽然甲状腺结节大多是良性的，但每 25 例结节中，约有 1 例为癌。每 100 000 成人中，每年约有 6 名妇女、2 名男性发生甲状腺癌。这样的癌可以侵袭性发展，特别是局部侵袭，造成很大痛苦，约 9% 是致死性的。临床显系甲状腺癌的发生率，不同于尸检报告的约 5% ~10% 人口有无症状性甲状腺癌(直径 <10 mm)。这些小损害考虑为临床意义不详的隐匿肿瘤。这样的小损害偶亦向淋巴结转移。甲状腺癌病因仍未获悉，但它们都是单克隆性的，乳头状甲状腺癌有激酶基因 *ret* 和 *trk* 激活的报道。*ret* 基因是由重排激活，而使该基因处于其他更强的启动子控制下。甲状腺乳头状癌中，约 20% ~40% 发生 *ret* 重排；前苏联切尔诺贝利辐射接触者中亦有此改变。滤泡癌为 *ras* 基因突变。近来一份报道指出滤泡癌有由 Pax 8 和 PPARγ 1 重排产生的融合基因，但在滤泡腺瘤中无此情形。未分化癌(anaplastic cancer)为 *p53* 抑制基因的灭活性突变。虽然有了这些起步性研究，仍未能对特异性基因改变与甲状腺癌特定形式之间的关系，得出明确的结论。

甲状腺癌已有一些危险因素被确认。头颈部放射特别是儿童早年、放射量达 1500 rad 的人，甲状腺癌发生率增长 30 倍。但放射量更大，达 5000 rad 以上(如 $^{131}$I 治疗 Graves 病估计可达此量)，甲状腺癌发生率未见增加。其他危险因素主要是遗传方面的，如家族性甲状腺癌，Gardner 和 Cowden 综合征(乳头状癌)以及Ⅱ型多发性内分泌瘤(MEN-Ⅱ)综合征(髓样癌)等。女子甲状腺癌发生率比男子高出一倍，但男子预后更差。甲状腺癌预后以年轻(<20 岁)和老年(>60 岁)病例为差。甲状腺癌大多起于滤泡上皮细胞，TSH 刺激对已分化乳头状癌和滤泡癌的作用似为允许(permissive)而非病因性。乳头状癌是侵袭性最低的恶性损害，在所有甲状腺癌中约占 70% ~90%，滤泡癌情况不一。缺碘区滤泡癌发生较多，其余是髓样癌、未分化癌、淋巴瘤和其他罕见肿瘤。甲状腺转移癌主要来自恶性黑色素瘤(malignant melanoma)以及乳腺癌、肺癌和肾癌。

### 病理

乳头状癌是美国最常见的甲状腺癌，妇女约为男子 2 ~3 倍，并以青年病人相对为多。绝对发生率以年届四至七旬时较高。乳头状癌最常见于碘供应充分的地区，一般无包膜，以浸润性局部蔓延方式缓慢生长，开始是侵害甲状腺的其他部分，并向颈部淋巴结发展。镜下乳头状癌以具有不规则大核(常甚清亮)的上皮细胞和纤维血管蒂为特征。肿瘤虽名“乳头状”，但肿瘤有些部分可能并无乳头，有些部分可

能为滤泡结构。约半数乳头状癌含有分层结构的钙化小球即沙瘤小体(psammoma bodies)。预后良好的变异型乳头状癌有微观乳头状包膜性、实体性和滤泡性等型。预后不良的则是高柱状细胞和弥漫性硬化型改变。虽然有一份报告指出有淋巴结转移者死亡率较高,但乳头状癌有局部淋巴结侵袭,未必预后不祥,因为即使是直径不到 1 cm 的隐性肿瘤亦可有此情形,而它们的预后是很好的。50 岁以上病人,乳头状癌的局部侵袭性更大,半数以上病人即死于局部侵袭。远处转移罕见(2% ~3% 病例),转移至肺的多于骨和中枢神经系统。

滤泡状癌随着年龄的增长虽渐增多,但其发生率仍只约为乳头状癌的 1/5。不过滤泡状癌发生率虽较低,但因早期即可蔓延至肺、骨、脑、肝,故死于此型甲状腺癌的人数仍比乳头状癌多。约 1/5 病例发生远处转移。淋巴结受累的不到 1%。滤泡癌是一种有包膜的扩张性肿瘤,镜下有滤泡性结构。突出特征是向肿瘤包膜侵袭,外周部分则向血管蔓延。正是这些侵袭性特征,使滤泡癌和滤泡腺瘤分别开来。滤泡癌抽吸物细胞含量丰厚,核大而分裂活跃。但在冷冻切片上诊断可能很难。像良性甲状腺结节一样,滤泡癌也能形成囊肿。滤泡癌偶亦大肆浓集碘产生足够甲状腺激素,形成"热结节"而引起甲状腺毒症。有些类型的已分化甲状腺癌,其称为 Hürthle 细胞的上皮细胞,显示嗜酸染色,含有大量线粒体。Hürthle 细胞癌实为滤泡癌的变异型,但偶亦有乳头状结构的报道,而侵袭性则在乳头状癌和滤泡癌之上。

**未分化癌**或退行性癌,在甲状腺癌中约占 5%,主要见于 70 岁以上高龄患者。组织学征象以梭形及巨细胞型居多,小细胞型亦偶见,而易与淋巴瘤及髓样癌混淆。近 1/3 未分化癌是由原先已分化癌退行发育而来的,预后恶劣,平均生存时间 7 ~12 月。最常见死亡原因是局部侵袭所致进行性气管阻塞及大出血。远处转移亦诚有之,但因局部蔓延至为迅速,故远处转移已无何临床意义。

**髓样癌**是分泌降钙素(calcitonin)的 C 细胞恶性肿瘤,在所有甲状腺癌中约占 2% ~3%。肿瘤产物有降钙素、降钙素相关肽、嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A)、ACTH、前列腺素和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen)等。高度密集的细胞形成实体肿块,以透明化肿瘤基质分隔开。常有淀粉样物沉积。已有几种变异型报道,散发型约占 80%,其余为遗传性或家族性,后者又可分为 MEN Ⅱ a、MEN Ⅱ b 和家族性非 MEN 等类型。MEN Ⅱ a 的髓样癌是与嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)和甲状旁腺腺瘤偕发;MEN Ⅱ b 则为嗜铬细胞瘤与神经节瘤(ganglioneuroma)。家族型肿瘤源出多中心,肿瘤发生前,先为 C 细胞增生。肿瘤转移系由淋巴和血流。散发型发病高峰年龄是六旬至七旬。诊断时常已向淋巴结蔓延。髓样癌侵袭性极强,患者能幸存 10 年的不到一半。

**甲状腺淋巴瘤**以弥漫性 B 细胞型最多,以桥本病患者中最为常见。这样的淋巴瘤以迅速增长的肿块出现,取代甲状腺组织,穿越包膜向邻近软组织蔓延。他处恶性淋巴瘤亦可转移到甲状腺,晚期泛发性淋巴瘤病例中,约 1/5 有此情形。

## 临床表现和诊断

甲状腺结节常见,每 20 例中只有 1 例为甲状腺癌。这类损害的诊疗途径,已如图 239-5 所载,目的是从中找出癌性损害,择期手术。病史和症状、体征中,有些特征虽能提示癌,但也不是结论性的。发生在儿童和 60 岁以上高龄病人的甲状腺结节,更易为癌,男子尤甚。单个硬结节生长迅速而无疼痛,更可能为癌。儿童时期头颈部放射史,甲状腺癌、Gardner 综合征、Cowden 综合征和 MEN Ⅱ 综合征等家族史,都是高度危险因素。触诊时如发现单个硬结节,与邻近组织固定,外侧淋巴结亦质硬而活动度小,可能表明癌已扩散。

实验室检查对甲状腺癌的诊断帮助不大。有甲状腺结节的病人,甲状腺激素水平大多正常。甲状腺激素水平增高,提示滤泡癌激素生成过多。少数髓样癌病例,降钙素相关肽和降钙素水平增高。Ⅱ 型 MEN 病人的检查,另见本书第 244 章。甲状腺结节细针穿刺抽吸物细胞病理学检查,诊断意义最大。此法检查,简便易行,除偶有结节出血外,风险不大。细针穿刺抽吸的检查结果如表 239-4 所示。但如无训练有素的细胞病理学家配合,应作别论。$^{131}$I 扫描确定是否为冷结节。因为来医疗中心转诊并引起关注的冷结节中,约 20% 为甲状腺癌;这样的结节应予切除。甲状腺超声检查也能提供进一步信息,特别是有无液体和囊肿性损害。甲状腺结节中积存的液体,大多为结节囊状变性所致,这类病人的癌发生率,与实体结节并无很大差异。

## 治疗

甲状腺手术应由经验丰富的甲状腺外科医师主持。手术范围意见尚未尽一致。如有些甲状腺外科

医师对1.5～2.0 cm乳头状癌，只作腺叶切除术，而有些则更愿作接近全甲状腺切除术。本文作者更倾向于后者。在有经验医师手术操作下，接近全甲状腺切除术后的持久性甲状旁腺功能减退(2%)及声带麻痹(2%)等并发症发生率，并不比腺叶切除术高。近全甲状腺切除术的优点是只留下小量甲状腺组织残余，后者亦可由RAI清除。由于正常甲状腺组织对RAI的聚集远高于任何甲状腺癌，因此在有大量正常甲状腺组织存在的情况下，是不可能以$^{131}$I对甲状腺癌实施成功治疗的。再者，近全甲状腺切除术后，还可以甲状腺球蛋白水平对病人进行随访。如甲状腺球蛋白水平增高，即提示甲状腺癌复发。

$^{131}$I清除用于近全甲状腺切除术病人，特别是原发损害为直径>2 cm的乳头状癌或为滤泡癌时。治疗方案如下：术后某日，以三碘甲状腺原氨酸(碘塞罗宁钠〈Cytomel〉25 μg每日1或2次)开始，以此剂量的$T_3$维持4～6周。$T_3$半衰期1日，故以$T_3$处理，可使患者比甲状腺素处理时进入甲状腺功能减退状态快得多。到第4～6周末停药时，甲状腺功能已明显低下，可由TSH水平增高证实。待TSH水平至少已达40 μU/mL，即给予扫描量$^{131}$I 3 mCi。如甲状腺床尚有少量甲状腺残余，可用清除量$^{131}$I 29 mCi。如甲状腺组织残余量较大，或有淋巴结转移，可用更大剂量$^{131}$I，自75至125 mCi，视残留组织量而定。治疗后7～10日，可再作RAI扫描。这种治疗后扫描可以确定先前剂量较小的诊断性扫描时未被发现的$^{131}$I摄取区。

在病人为RAI扫描而处于甲状腺功能减退状态时，应注意作一甲状腺球蛋白水平。如增高，即表明术后尚留有相当数量的甲状腺组织。甲状腺组织遗留甚多和肿瘤已向淋巴结蔓延的病人，初次扫描6个月后应再次扫描，以肯定初次RAI处理已将所有甲状腺组织清除。只有少量甲状腺组织残留的病人，可在1年内再次扫描。甲状腺球蛋白水平保持正常的病人，应在术后3年扫描复查。如无RAI存留迹象，此后即无需再作扫描，而以甲状腺球蛋白水平进行随访。由于重组TSH(rTSH)的应用，甲状腺癌病人的随访方法已有改变。在病人继续服用甲状腺素补偿的情况下，连续2日应用rTSH 0.9 mg，刺激$^{131}$I摄取，并使甲状腺球蛋白水平增高到如使病人处于甲状腺功能不全的境地。这样可使病人不致发生甲状腺功能减退及其不良症状，也不致有TSH长期刺激甲状腺癌残余。rTSH尤宜用于甲状腺球蛋白水平低(Tg<3 ng/mL)而不能检出的病例，癌症高风险病人，患有不能承受甲状腺功能减退状况的内科病变(如慢性阻塞性肺病)的患者，以及垂体不能对TSH作出回应的病人等。但目前rTSh尚未获准用于甲状腺癌的治疗。$^{131}$I剂量要比常规剂量高出40%～50%。甲状腺功能正常的病人，进入甲状腺的$^{131}$I比甲状腺功能减退者要少，因为肾脏对$^{131}$I的清除率相对为高。约10%病例的甲状腺癌将发生脱分化(dedifferentiate)，出现RAI扫描阳性而甲状腺球蛋白未能检出的悖象。同样，甲状腺球蛋白水平增高而RAI摄取甚微或无的现象也能见到。这类病人应作周密随访，可能要再作一次RAI治疗，因为甲状腺球蛋白水平增高，可能提示有甲状腺癌存在。以近全甲状腺切除术治疗乳头状癌的病人，初期最佳治疗方案是给予足够甲状腺素，使TSH抑制到正常低值，结合RAI治疗。按此处理，可使乳头状癌后期复发大为减少。滤泡癌侵袭性更大，应比乳头状癌治疗更为积极。骨转移可作外束照射疗法(external beam radiation therapy)，特别是已引起疼痛或造成压迫性神经损伤时。髓样癌RAI治疗无效，必须手术加外照射和化疗，特别是已有骨转移时。未分化癌预后不祥，以化疗和外照射法延长生存时间的努力，未能成功，但姑息性外照射在缓解梗阻上甚为得力。

## 推荐阅读


Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. Cancer, 2003, 97:2397－2403.

少儿时期因恶性损害作过放疗，以后可能发生甲状腺癌，由于这类癌瘤大多要到几十年后才会出现，故有此风险的人，须作长期随访。

Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. Ann Intern Med, 2003, 138:315－318.

作者等对甲状腺良性实体和囊状结节自然病史的研究指出：大多数甲状腺良性实体结节都会增长，因此结节增大不是提示恶性损害的可靠依据。

Cakir M, Samanci N, Balci N, et al. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 59:162－167.

复习常伴有甲状腺功能失常的肌肉骨骼性病变。

Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE, et al. Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases. Clin Endocrinol (Oxf), 2001, 55: 143 - 158.

有关遗传改变导致甲状腺功能失常的综述。

Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Clinical review 115: Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: A quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 2993 - 3001.

轻度甲状腺素治疗,可使轻度甲状腺功能衰竭病人的低密度脂蛋白减低,但对高密度脂蛋白及甘油三酯无何影响。

Derwahl M, Studer H. Nodular goiter and goiter nodules: Where iodine deficiency falls short of explaining the facts. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001, 109: 250 - 260.

甲状腺肿结节和结节性甲状腺肿都是良性肿瘤,发生机制与所有良性内分泌和非内分泌肿瘤相同,但缺碘能使发生率大为增加。

Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. Otolaryngol Clin North Am, 2003, 36: 189 - 206.

甲状腺和甲状旁腺手术最常见并发症是与代谢紊乱有关的病变以及对喉返神经的损伤。

Kinder BK. Well differential thyroid cancer. Curr Opin Oncol, 2003, 15: 71 - 77.

分化良好甲状腺癌的治疗评述,包括已被肯定的和实验性疗法。

Krohn K, Paschke R. Clinical review 133: Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 3336 - 3345.

甲状腺自主性病因认识的进展。

Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. Ann Intern Med, 2000, 133: 696 - 700.

体检发现结节性甲状腺病的患者中,超声检查使63%病人的临床处理发生改变。

Pasieka JL. Anaplastic thyroid cancer. Curr Opin Oncol, 2003, 15: 78 - 83.

未分化甲状腺癌单由手术切除一般是难以治愈的,故须在临床试验基础上,进行多方面的综合治疗。

Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88: 3202 - 3211.

危重病人组织中甲状腺激素活化减少而灭活增多,分析其对生理和临床的意义。

Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001, 30: 245 - 264.

血清促甲状腺素(TSH)测定对甲状腺疾病和功能的评估。第三代 TSH 检查法是甲状腺功能的最佳筛查试验。

Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. J Am Coll Surg, 2003, 197: 191 - 197.

甲状腺分化癌远处转移的预后评估,45 岁以上,有一处转移(肺、骨除外)并有症状时,转归较差。

Silva JE. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. Ann Interm Med, 2003, 139: 205 - 213.

甲状腺激素的产热作用及其临床意义。

Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001, 30: 265 - 289.

游离甲状腺激素的测定及其临床意义。

Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. Surgery, 2003, 133: 180 - 185.

两侧甲状腺手术时,手术技术对术后甲状旁腺功能减退的影响,作者对 5846 例(连续选择)的多元分析证明手术医生经验的重要性。

Titton RL, Gervais DA, Boland GW, et al. Sonography and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: Indications and techniques, pearls and pitfalls. AJR Am J Roentgenol, 2003, 181: 267 - 271.

超声和超声引导下甲状腺针吸活检的指征、技术操作及得失。

Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev, 2001, 81: 1097 - 1142.

甲状腺激素作用的生理和分子基础(包括偶见的激素抵抗)。

(王贤才,郭聚甫译;曾汉英,于璐,张礼清 校)

# 第240章
# 肾上腺皮质

D. Lynn Loriaux

左右肾上腺(adrenal glands)分居肾顶或紧贴其上(图240-1),重约6～8 g,由皮质(cortex)和髓质(medulla)构成。皮质产生类固醇激素(steroid hormones),髓质实为一交感神经节,产生儿茶酚胺(catecholamines)。成人肾上腺皮质组织学上可分为3带,即球状带、束状带和网状带(图240-2)。每个带都可看作一个独立的器官。最外的球状带(zona glomerulosa)产生醛固酮(aldosterone),是人体的主要盐皮质激素(mineralocorticoid);束状带(zona fasciculata)主要产生皮质醇(cortisol),是人体主要糖皮质激素(glucocorticoid);网状带(zona reticularis)产生"肾上腺雄激素"(adrenal androgens)。后者实际上是雄激素和雌激素的前体,母体化合物为脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone)及其硫酸结合物。这些类固醇激素的生物学作用是通过位于胞质或核的细胞内受体产生的,受体与适当配基(ligand)结合,调节基因转录。但脱氢表雄酮尚未发现受体。激素的效应组织,就是由这些受体界定的。醛固酮调节钠平衡,主要作用于肾单位的远端小管。皮质醇是以何方式保持生理完整性的,所知仍少,它的受体几乎遍及人体所有细胞。脱氢表雄酮尚未发现有何生物学作用。这些激素的合成和分泌,主要是分别通过"反馈"系统("feedback" system)调节的。促使醛固酮分泌的主要促激素(trophic hormone)是肾素(renin);皮质醇是促肾上腺皮质激素(ACTH);脱氢表雄酮是皮质雄激素刺激素(cortical androgen-stimulating hormone),此物尚未充分阐明。因此球状带和束状带的功能状态,可以分别由两种激素来测定,前者为醛固酮和血浆肾素,后者则为皮质醇和ACTH。

肾上腺髓质实质上是交感神经节,回应神经输入而产生儿茶酚胺。有关肾上腺髓质的病变,另见本书第241章。

## 肾上腺皮质功能紊乱

肾上腺皮质功能紊乱可以考虑为肾上腺四种激素的生成过多或不足,即皮质醇、醛固酮、雄激素和雌激素。"混合性"紊乱即先天性肾上腺增生(congenital adrenal hyperplasia),临床表现为联合性激素过

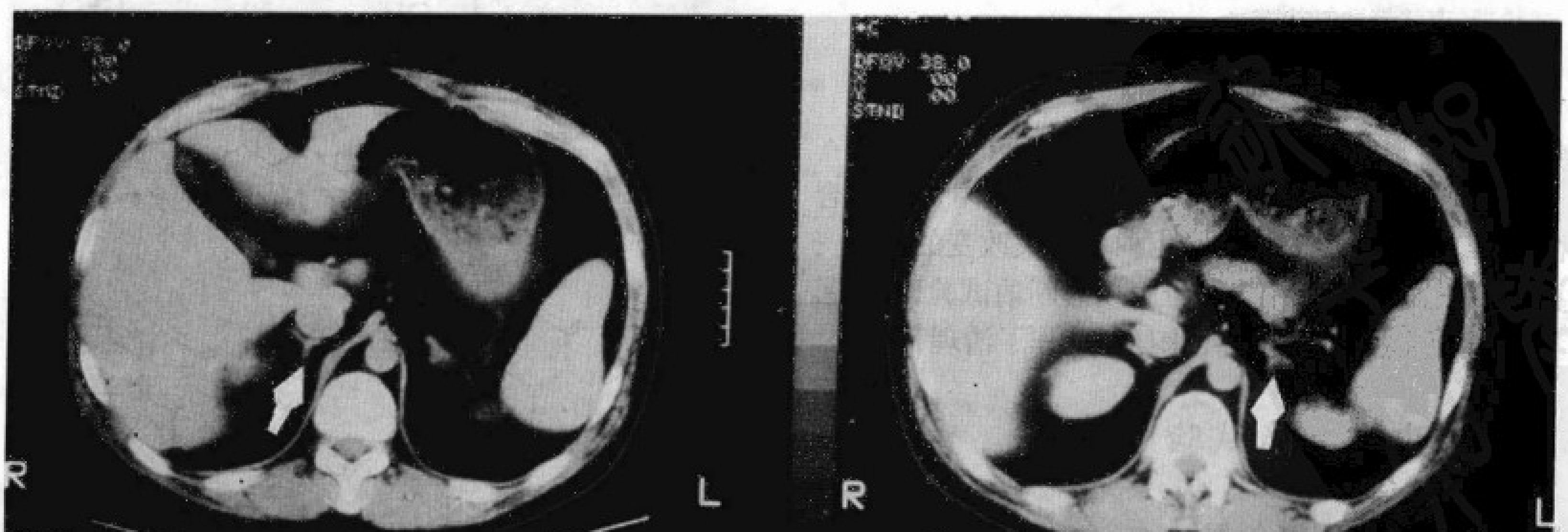



图240-1　腹部磁共振成像显示正常肾上腺位置和相对大小。

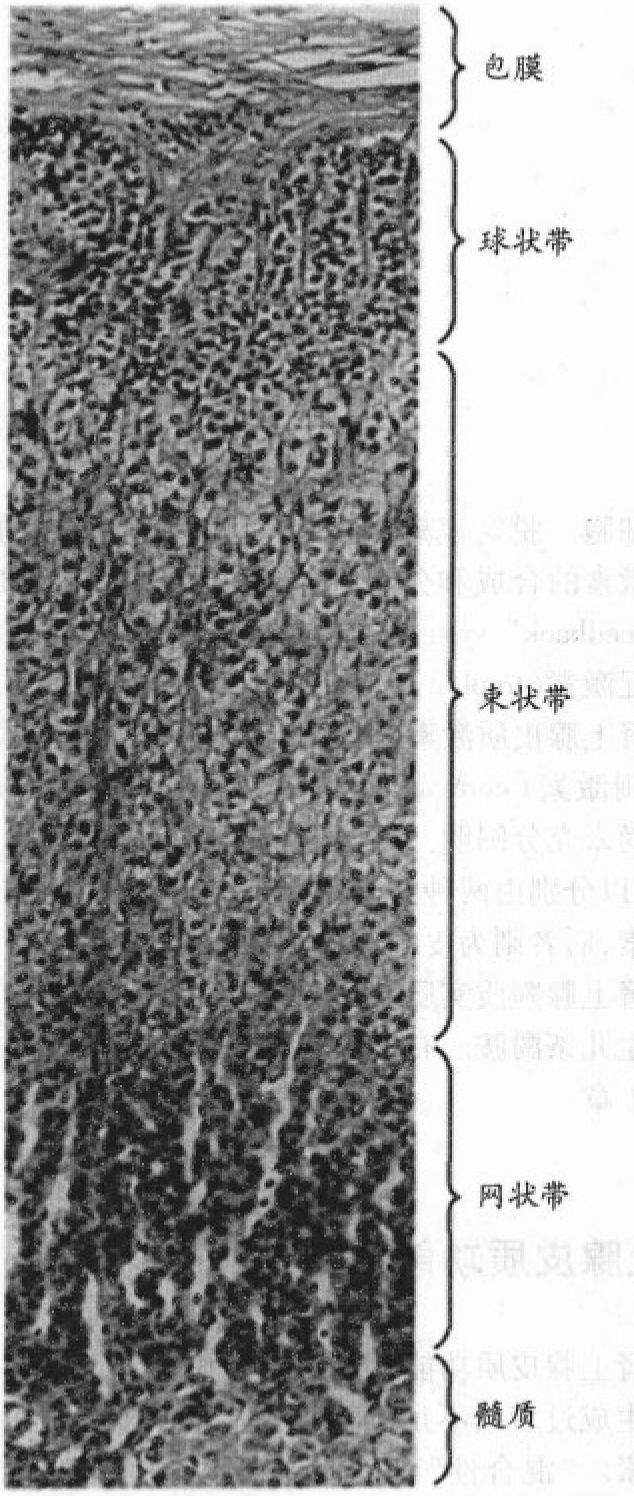



**图 240-2** 正常成人肾上腺组织切片，自外向内依次为球状带、束状带和网状带。

多或不足。以下将对这些病变分别进行讨论。

肾上腺皮质功能紊乱的诊断，像其他内分泌综合征一样，除临床征象外，尚须由内在有关改变的生化资料所印证。近年来，用于肾上腺病诊断的试验，种类繁多而令人困惑，所幸这几年来已对此作了清理和简化。

## 肾上腺皮质功能试验

### PORTER-SILBER 色原

皮质醇的三碳侧链与间位二硝基苯反应，生成带色加合物，最大吸光带在 410 μm。其他肾上腺类固醇侧链有此构型的是可的松（17-羟-11-脱氧皮质酮）（cortisone）、11-脱氧皮质醇、四氢可的松、四氢-11-脱氧皮质醇和四氢皮质醇（图 240-3）。这就是 Porter-Silber 色原反应（chromogen reaction），最初即以此反应测定皮质醇的产生，现仍应用甚广。由于尿代谢物大多是与葡萄糖醛酸和硫酸结合，因此 Porter-Silber 色原先要通过酸水解以使这些结合物裂解，再以二氯甲烷之类溶剂提取脂类。Porter-Silber 反应是在脂类提取物中的类固醇上进行的。最大吸收值以分光光度法测定。Porter-Silber 色原排出的正常范围是 2～12 mg/d。身材大小对这些类固醇的排出影响甚大，如以尿中肌酐排出量进行校准，则正常范围将大为缩小。经过这样的矫正，各年龄组正常范围都是相同的，即 4.5 ± 1（SD）mg/（g〈肌酐〉· d）。正常范围包括测定的消除点（extinction point），即低于正常范围不能以此法准确测定的数据。

### 尿中游离皮质醇

尿中游离皮质醇是指尿中既未与葡萄糖醛酸及硫酸结合，也未与循环中蛋白结合的皮质醇部分，因此能由肾小球滤出，而能以脂溶剂从尿中直接提取。此试验的检测限度也是皮质醇排出的正常范围，因此

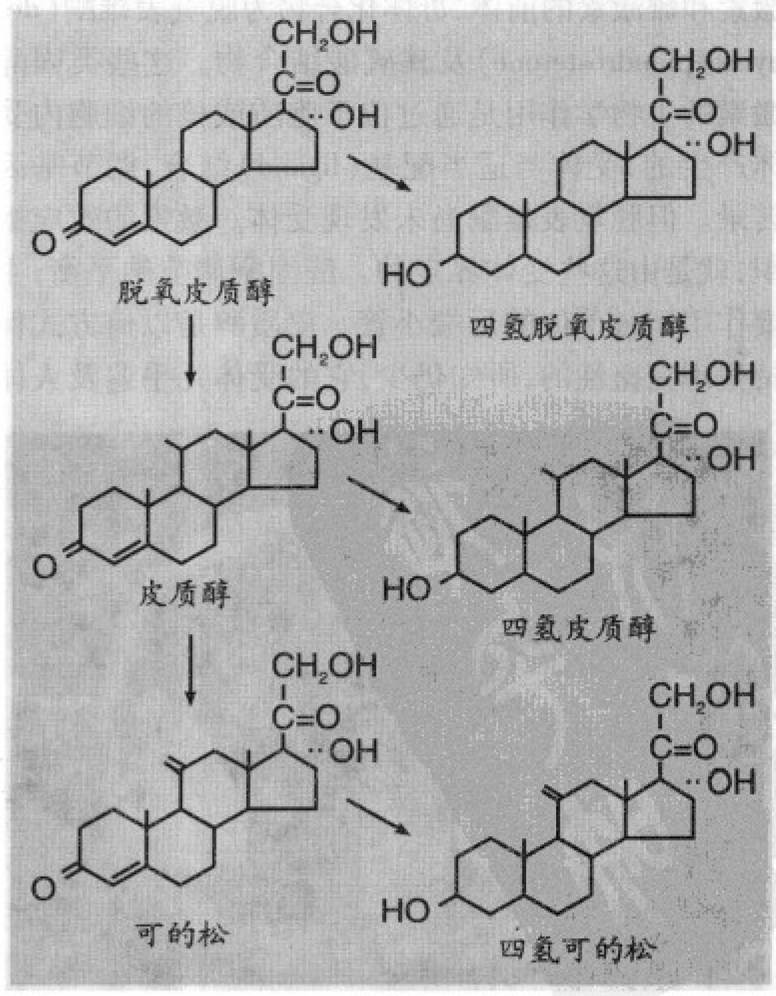



**图 240-3** 以 Porter-Silber 色原而为人熟知的类固醇族，即通常所称 17-羟类固醇。

用于肾上腺功能减退时即不可靠。

### 血浆皮质醇

从直观来说,测定循环中血浆皮质醇量,应该是对肾上腺皮质醇分泌的最直接反映。但皮质醇分泌是脉冲式的,频率稳定,成人约为每小时1次,但波动幅度则有明显差异,8~10次大波动集中在上午几个小时中,从而构成血浆皮质醇浓度的昼夜分泌节律。循环中皮质醇主要是与一种59 kD糖基化$\alpha_2$-球蛋白结合的,即皮质醇结合球蛋白(cortisol-binding globulin)(皮质激素运载蛋白,transcortin)。正是这种结合蛋白,保护皮质醇不致被肝清除,并使皮质醇血浆半衰期延长至60~80分钟。正常血浆皮质醇浓度范围是5~20 μg/dL。但正常人每天都有一个时候,血浆皮质醇浓度与0无异。这些生物学上的复杂性,使得孤立测定的血浆皮质醇数据,很难作出评估。如果皮质醇是多次(30分钟1次)测定的,持续24小时,并将测得数据平均,则可得出血浆皮质醇的平均浓度是7.5±1 μg/dL。但要达到这样小的置信区间(confidence intervel),须作很多次的血浆皮质醇测定,而这是不可能做到的,除非是在非常情况下。

### 血浆ACTH浓度

推出双位点免疫放射分析法(two-site immunoradiometric assay)测定ACTH以来,已使肾上腺疾病的鉴别诊断大为简便。血浆ACTH正常范围可达100 pg/mL。

### 肾上腺功能的激发试验

常用的肾上腺功能激发试验有3种。**ACTH激发试验**是肾上腺功能减退最可靠的筛检试验。疑为肾上腺类固醇生成过程中的酶缺乏时,这也是一种规范检测方法。即静脉注射合成ACTH(替可克肽〈cosyntropin〉;科特罗新〈Cortrosyn〉)250 μg,45和60分钟后,测定血清选定类固醇。正常情况下经此刺激,肾上腺产生的血浆皮质醇浓度应在30 μg/dL以上。**促皮质激素释放激素**(corticotropin-releasing hormone)是下丘脑分泌的41氨基酸物,作用为促使ACTH分泌,可用于与ACTH有关和无关的皮质醇增多症的鉴别,也是为ACTH分泌定位而由岩下窦(inferior petrosal sinus)取样送检时的主要成分(第237章)。试验方法是:以1分钟时间,静脉输注促皮质激素释放激素,测定3和30分钟后ACTH释出反应。

**地塞米松抑制试验**(dexamethasone suppression test)广泛用于肾上腺功能亢进的筛检。但因假阳性和假阴性结果太多(敏感性和特异性各约0.8),因此已为上述试验所取代。不过在盐皮质激素过多的鉴别诊断上,仍有一定价值。试验方法已多次提及,最简便的方法是地塞米松0.5 mg口服6小时1次,共2日。

**血浆和尿中醛固酮与血浆肾素活性**是考虑盐皮质激素过多或缺乏时的重要测试内容。

先天性肾上腺增生的鉴别诊断,须测定类固醇生物合成链中,由于酶缺乏而在该酶近端堆集的特定类固醇中间产物。最常测定的是17-羟孕酮(21-羟化酶缺乏)和11-脱氧皮质醇(11-羟化酶缺乏)。这些类固醇都以在ACTH刺激试验时测定最为可靠,已见前述。

# 肾上腺功能亢进

肾上腺功能亢进(adrenal hyperfunction)有四种不同表现:Cushing综合征、低钾血症性代谢性碱中毒、男性化和女性化,分别是由皮质醇、盐皮质激素、雄激素和雌激素分泌过多所致。这些病变可以单独出现,但以一种以上联合出现更为常见。

## 糖皮质激素过多(CUSHING综合征)

### 诊断

Cushing综合征是糖皮质激素过多引起的。临床

**表240-1**

**糖皮质激素过多的临床表现**

| 表现 | 百分数(%) |
|---|---|
| 体重 | 90 |
| "满月脸" | 75 |
| 高血压 | 75 |
| 紫纹 | 65 |
| 多毛 | 65 |
| 葡萄糖耐受不良 | 65 |
| 近端肌肉软弱 | 60 |
| 多血质 | 60 |
| 月经失常 | 60 |
| 痤疮 | 40 |
| 易致青紫(淤血) | 40 |
| 骨质稀少 | 40 |
| 低垂位水肿 | 40 |
| 色素沉着 | 20 |
| 低钾血症性代谢性碱中毒 | 15 |

上的“典型”症候是:体重增加,多血质(plethora),皮纹,高血压,近端肌肉软弱等(表240-1)。体重增加主要在躯干,颈周脂肪沉积如负轭,构成人们熟知的颈背脂肪垫(“水牛背”),锁骨上窝亦有脂肪填充。多血质即面部红润。Cushing综合征时的皮肤条纹特征是发紫,出现在已变菲薄的皮肤。测试近端肌肉软弱的最好方法是看病人能否不要协助地从蹲位起立。生化诊断须证实血浆有“生物学活性”的皮质醇浓度增高,最能反映此物的就是尿中游离皮质醇排出量。如临床表现“强烈”,尿中游离皮质醇浓度又高于正常范围,即足以作出诊断。如临床表现甚“弱”,则尿中游离皮质醇排出量必须超逾“生理性”肾上腺激活如应激和抑郁时的水平。后者一般是设定在250 μg/d。此法诊断Cushing综合征,偶可发现“非典型”表现的病人。一种极端情况是:患者的Cushing综合征临床表现微不足道,而尿中游离皮质醇排出水平极高。这是系统性恶性损害时伴随的Cushing综合征的特征,主要如肺的小细胞癌。临床表现以癌症“恶液质”(cachexia)为主,致使Cushing综合征的“合成代谢”(anabolic)表现如体重增加、颈背脂垫等无缘出现。另一极端是病人虽有Cushing综合征的典型临床表现,但尿中游离皮质醇排出量未能证实诊断。这种情况一般是医源性或偷服外源性糖皮质激素。细问病史和系统回顾一般都能发现糖皮质激素来源。在罕见的私下滥用糖皮质激素的情况下,应对随机抽取的血清样本作常用合成糖皮质激素的测定。自然发生的Cushing综合征可能是周期性甚至间歇性的,这类病例须多次(每隔3~5天)反复测定尿中游离皮质醇量,以利诊断。

## 鉴别诊断和治疗

Cushing综合征的病因见表240-2,它们可以简便地分为ACTH依赖性和非ACTH依赖性两类,根据应用促皮质激素释放激素(CRH)后血浆ACTH浓度即可作出鉴别:浓度>10 pg/dL为ACTH依赖性,<10 pg/dL为非ACTH依赖性。

**表240-2**

CUSHING综合征的病因

| |
|---|
| **ACTH依赖性病因** |
| 分泌ACTH的垂体肿瘤(Cushing病) |
| 分泌ACTH的非垂体肿瘤(异位ACTH综合征) |
| **非ACTH依赖性病因** |
| 肾上腺腺瘤 |
| 肾上腺癌 |
| 肾上腺小结节病 |
| 人为或偷服糖皮质激素 |

ACTH=促肾上腺皮质激素

**表240-3**

ACTH异位分泌的常见原因

| 病因 | 百分数(%) |
|---|---|
| **肺小细胞癌** | 50 |
| **起源于前肠的内分泌肿瘤** | 35 |
| 胸腺类癌 | |
| 胰岛细胞瘤 | |
| 甲状腺髓样癌 | |
| 支气管类癌 | |
| **嗜铬细胞瘤** | 5 |
| **卵巢肿瘤** | 2 |

ACTH依赖性Cushing综合征的病因有垂体分泌ACTH的肿瘤和异位分泌ACTH的非垂体瘤所致**Cushing病**。Cushing病是Cushing综合征的最常见原因,所有非医源性病例中,约占70%~80%(第237章)。异位分泌ACTH的非垂体肿瘤约占10%。异位分泌ACTH的常见病因见表240-3。这些肿瘤90%以上皆在胸部,最常见的是肺小细胞癌。其他如支气管类癌、甲状腺髓样癌、胰岛细胞瘤和嗜铬细胞瘤等。

异位ACTH综合征可分为两型。一类是像当年Harvey Cushing作过经典描述的那样,可以认为是**合成代谢型**异位ACTH分泌综合征,因为患者有体重增加和典型的向心性肥胖,此型一般是由生长缓慢的良性肿瘤如支气管类癌(bronchial carcinoid tumors)引起的。另一型是**分解代谢型**,患者无Cushing综合征的“经典”性合成代谢特征,而以体重减轻、高血压、水肿和低钾血症等表现为主。此型病变常见于已有广泛转移的晚期肿瘤,因热量摄入不足,故无体重增加和向心性肥胖。

鉴别两型ACTH依赖性Cushing综合征,是根据ACTH分泌来源的定位。对此最有效的方法是岩下窦取血测定ACTH水平。垂体静脉血流入蝶鞍两侧的海绵窦,由此取道岩下窦(inferior petrosal sinuses)而至颈内静脉。股静脉插管,即可送达这些窦中。同时由两侧岩下窦和一条末梢静脉取得血样,即可测得二者间的ACTH之比。应用促皮质激素释放激素(CRH)后取血送检,尤为准确。符合Cushing病的中

枢与末梢之比,最低是3:1,而异位分泌ACTH的肿瘤最高是1.8:1。

如ACTH分泌局限于垂体腺,应即建议治疗性干预,不再迟延(第237章)。如ACTH来自异位,应力求查明具体损害。最直接的方法就是全胸CT扫描(间隔0.5 cm)。如未发现可疑损害,应再以MRI复查,因为中心肺野的"血管性"伪差对MRI的影响较小。如皆无所获,应再作腹腔CT或MRI。

垂体分泌ACTH的小腺瘤应予切除。在有经验的神经外科医师操作下,这些肿瘤第一次手术时的治愈率即可达90%~95%。经蝶手术未能治愈的病例,再次手术约50%病例可获成功。复发率似不到5%。发现异位肿瘤,应予切除。如未能找到肿瘤,或已广泛转移,则以酮康唑(ketoconazole)阻断肾上腺作用,不失为解决糖皮质激素过多的有效疗法,剂量可用到1200 mg,分次口服。如病变最终似已进入顽固性慢性过程,则腹腔镜下两侧肾上腺切除术,亦可辅助治疗。

非ACTH依赖性Cushing综合征的病因,如除外医源性和人为性原因,即来自肾上腺,如肾上腺腺瘤,肾上腺癌,小结节性肾上腺发育异常。它们在自然发生的Cushing综合征中,约占10%~20%。其中最常见的是肾上腺腺瘤,约占Cushing综合征的15%。肿瘤一般皆为单侧性,直径不到4 cm,只产生一种类固醇激素,即皮质醇。肾上腺癌罕见,每年每600 000人口中约有1例。一般皆为单侧性,发现时直径常已达6 cm以上。肾上腺癌常产生不止一种类固醇激素,最常见的组合如糖和盐皮质激素或糖皮质激素与雄激素。腺瘤与癌可由临床作出鉴别,组织学检查意义不大。提示恶性的最重要指征是诊断时的肿瘤大小,有临床效应的类固醇激素品种数,以及手术时蔓延征象之有无。小结节性肾上腺发育异常(micronodular adrenal dysplasia)的特征是:肾上腺大小正常或较小,可见1~3 mm增生性小结节散在,而由萎缩的肾上腺皮质分隔开。此病可为散发性,亦可作为更大综合征即Cushing综合征的一部分,此时肾上腺疾病可伴有色素性雀斑痣(pigmented lentigines)、心房黏液瘤(atrial myxoma)和胚细胞瘤(见章末"推荐阅读")。

非ACTH依赖性Cushing综合征的鉴别诊断,几悉赖CT或MRI。单侧小损害如无转移征象,应由一侧胁腹切口或腹腔镜下切除。大损害应开腹切除,以便仔细检查腹腔脏器,同时对肝进行活检。小结节性肾上腺发育异常的治疗是双侧肾上腺切除术(bilateral adrenalectomy)。

转移应尽可能悉予切除,除非是无法触及的损害。对此癌现知唯一有效化疗药物是邻对'-二氯二苯二氯乙烷(邻对-滴滴滴)(*o*,*p*'-dichlorodiphenyl-dichloroethane),以其可耐受量口服,一般为6~10 g/d。副作用包括神经精神性和胃肠方面,主要如嗜睡、共济失调、注意力集中时间缩短(reduced attention span)、恶心、腹泻等。约1/4病例取得客观缓解,缓解时间平均7个月。转移性肾上腺皮质癌尚无一例幸能治愈。

## 盐皮质激素过多

### 诊断

盐皮质激素过多(mineralocorticoid excess)尚未发现确切症状。体征方面则有动脉高血压和低垂位水肿。实验室检查较具特色。盐皮质激素对远端肾单位的作用是不惜钾和氯的排出,换取钠的潴留。故盐皮质激素过多时血管容量扩增而血钾减低,并有代谢性碱中毒。盐皮质激素有肾素-血管紧张素依赖性和非肾素-血管紧张素依赖性(renin-angiotensin-independint)之分,分泌醛固酮的肿瘤就是非肾素-血管紧张素依赖性疾病的一种。肾素-血管紧张素依赖性疾病时,盐皮质激素是回应肾素-血管紧张素促发信号而产生的。这种促发信号(trophic signal)通常是在动脉容积缩减时发出的,如充血性心力衰竭、肝硬化合并腹水时。根据血浆肾素活性,可将盐皮质激素过多分为两型。如休息时血浆肾素活性高,则盐皮质激素过多是肾素-血管紧张素依赖性的。如血浆肾素活性低,不能由4小时立位所激发,则盐皮质激素过多即非肾素-血管紧张素依赖性的。

### 非肾素-血管紧张素依赖性盐皮质激素过多

#### 鉴别诊断和治疗

非肾素-血管紧张素依赖性盐皮质激素过多的病因见表240-4。致病盐皮质激素大多(但非完全)都是醛固酮。鉴别诊断上首先要做的是把醛固酮过多与另一盐皮质激素过多所致病变区分开来。测定尿和血浆醛固酮,即能作出回答。如醛固酮浓度正常或

增高，醛固酮即为病原因素。如醛固酮浓度低于正常或未能检出，则是另一盐皮质激素所致病变。

醛固酮介导的非肾素－血管紧张素依赖性盐皮质激素过多的常见病因有二：产醛固酮腺瘤（aldosterone-producing adenoma）和两侧醛固酮分泌细胞增生（bilaleral hyperplasia of aldosterone-producing cells）。可由地塞米松抑制的醛固酮过多症（dexamethasone-suppresible hyperaldosteronism）是醛固酮介导的非肾素－血管紧张素依赖性盐皮质激素过多。如经地塞米松抑制 2 日后（每日 2 mg 分次口服），循环中醛固酮水平仍正常或增高，即可除外。其余非肾素-血管紧张素依赖性醛固酮过多病因则须具体分析，以利治疗。如分泌醛固酮的腺瘤，手术切除收效甚佳，而双侧增生则非如此。最直接了当的鉴别方法是应用 ACTH 后，同时由两侧肾上腺取样，测定肾上腺静脉血中皮质醇与醛固酮之比。此法检查的诊断率接近 100%。分泌醛固酮腺瘤的特征是一侧测定的醛固酮水平增高，一侧则否，容积扩增时未受累侧分泌可受抑制。双侧增生时，两侧肾上腺的醛固酮水平不相上下，故由肾上腺流出血液测得的皮质醇与醛固酮之比，两侧大致相等。

一侧肾上腺腺瘤应予切除。在有经验外科医师操作下，治愈率极高。但两侧增生的手术治疗则收效较差，最好是以螺内酯（spironolactone）解决盐皮质激素过多的代谢影响。螺内酯不能充分控制血压，故须另加用降压药。

非醛固酮介导的非肾素－血管紧张素依赖性醛固酮过多罕见（表 240-5）。对此首先要解决的是除外肾上腺皮质癌，最好是以 CT 或 MRI 作肾上腺影像检查。如未发现肾上腺不对称，亦无明显肿块（一般直径应 > 4 cm），实际上即可除外此诊断，肾上腺对称性中度增大，提示先天性肾上腺增生（congenital adrenal hyperplasia）。能引起高血压的两种先天性肾上腺增生是 11－羟化酶缺乏和 17－羟化酶缺乏（11-hydroxylase deficiency）。前者可由循环中 11－脱氧皮质醇浓度测定来诊断。正常情况下，血浆中应无此物。17－羟化酶缺乏最好由其独特临床表现（高血压、青春期迟延、性别含糊）结合血浆孕酮浓度增高失当而作出诊断。

11β－羟类固醇脱氢酶（11β-HSD）促使皮质醇转变为可的松。皮质醇与盐皮质激素受体相互作用，起激动剂作用，可的松则否。由于循环中皮质醇浓度为醛固酮 1000 倍，故人类皮质醇的盐皮质激素活性也很大。11β-HSD 促使皮质醇转变为无活性代谢物，则能防止其作用过强。故如此酶作用受阻，皮质醇即能起醛固酮作用。由于皮质醇分泌不受肾素－血管紧张素系统调节，因此可在血浆皮质醇浓度正常的情况下出现盐皮质激素过多。正确治疗应以盐皮质激素作用甚微或无的外源性糖皮质激素（如地塞米松、强的松）抑制体内皮质醇的分泌。

甘草（licorice）的活性成分甘草酸（glycyrrhizic acid）是 11β-HSD 的竞争性抑制剂，故甘草中毒也能引起高血压，与自发性 11β-HSD 缺乏时的机制相同。但甘草中毒一般由病史即可排除。美国甘草最常见来源是咀嚼烟草。

除恶性损害外，非醛固酮介导的非肾素-血管紧张素依赖性盐皮质激素过多，以地塞米松（2 mg/d）抑制肾上腺皮能"收效"。如未收效，特别是有肾上腺肿块存在，即提示肾上腺恶性损害。如肾上腺抑制奏效，应终生接受氢化可的松治疗（$12 \sim 15\ mg/m^2$）。

肾素－血管紧张素依赖性盐皮质激素过多可见于一些常见病变（表 240-5）。

**表 240-4**

**非肾素-血管紧张素依赖性盐皮质激素过多的常见病因**

| |
|---|
| 分泌醛固酮的腺瘤 |
| 肾上腺癌 |
| 先天性肾上腺增生 |
| 11-羟化酶缺乏 |
| 17-羟化酶缺乏 |
| 11β-羟类固醇脱氢酶缺乏 |
| 甘草中毒 |
| 可被糖皮质激素抑制的醛固酮过多症 |

**表 240-5**

**肾素-血管紧张素依赖性盐皮质激素过多的常见病因**

| | |
|---|---|
| 呕吐 | 肾病综合征 |
| 利尿剂 | 肾缺血 |
| 水肿性病变 | Bartter 综合征 |
| 充血性心力衰竭 | 分泌肾素的肿瘤 |
| 肝硬化 | |

## 肾上腺功能减退

### 糖皮质激素缺乏

#### 诊断

提示糖皮质激素缺乏存在的症候包罗至广（表

240-6),处在一个极端的是以不适、厌食和直立性低血压等为特征的“**慢性综合征**”,有时还有隐约腹痛。体征方面如体重减轻以及某些病例的皮肤黑色素沉积。实验室常规检查可见正常色素和正常细胞性贫血、相对性淋巴细胞增多和原因不明性嗜酸粒细胞增多、轻度肾前性氮质血症、血钠减低等。如醛固酮分泌亦有障碍,还可出现血钾增高。另一极端则是“**急性综合征**”,特征为发展迅速的躁动、意识混浊、发热和腹痛,并皆伴有动脉低血压。后者发展为休克时,补充容积及升压药亦难收效,出现血管容积增加的血流动力学“泵衰竭”特征。实验室检查所见与慢性综合征时相同。急性综合征如不治疗,将迅速发生休克和死亡。病人初见时,大多居于以上两个极端之间。

诊断糖皮质激素缺乏,须由ACTH刺激下肾上腺不能作出正常分泌应答来证实。为此应由静脉注射合成ACTH 250 μg,45及60分钟后测定血浆皮质醇。正常肾上腺产生的血浆皮质醇量应达20 μg/dL以上,低于20 μg/dL肾上腺功能即有一定障碍。由于肾上腺功能减退的鉴别诊断须凭血浆ACTH浓度,故在注射ACTH前,务须先取血样备检,所取血样即存放实验室,等待血浆皮质醇测定回报。

## 鉴别诊断和治疗

糖皮质激素缺乏的鉴别诊断,首先要确定病变对ACTH的依赖性如何(表240-6)。ACTH依赖性糖皮质激素缺乏意为下丘脑或垂体功能失常致使ACTH缺乏,而非ACTH依赖性糖皮质激素缺乏则为肾上腺功能失常所致,如感染性病变(结核之类)对腺体的破坏。最好是在糖皮质激素缺乏期间(即启用糖皮质激素治疗前)根据血浆ACTH浓度作出鉴别。如ACTH浓度在或低于正常范围,即为ACTH依赖性病变。如ACTH浓度高于正常范围则为非ACTH依赖性病变。

**表240-6**

**糖皮质激素缺乏的病因**

| 非ACTH依赖性病因 | ACTH依赖性病因 |
|---|---|
| 结核病 | 下丘脑-垂体-肾上腺抑制 |
| 自身免疫(特发性) | 外源性 |
| 其他罕见病因 | 糖皮质激素 |
| 真菌感染 | ACTH |
| 肾上腺出血 | 内源性 |
| 转移癌 | Cushing综合征治疗 |
| 结节病 | 下丘脑-垂体损害 |
| 淀粉样变性 | 肿瘤 |
| 肾上腺脑白质营养不良 | 原发性垂体瘤 |
| 肾上腺脊髓神经病 | 转移瘤 |
| HIV感染 | 颅咽管瘤 |
| 先天性肾上腺增生 | 感染 |
| 药物性(酮康唑,OP'DDD) | 结核 |
| | 放线菌病 |
| | 诺卡菌病 |
| | 肉样瘤 |
| | 头部外伤 |
| | 孤立性ACTH缺乏 |

ACTH=促肾上腺皮质激素;HIV=人类免疫缺陷病毒;OP'DDD=邻对滴滴滴(邻对二氯二苯二氯乙烷)。

## 与肾上腺抑制有关的糖皮质激素缺乏

ACTH依赖性糖皮质激素缺乏的最常见病因是应用外源性糖皮质激素(医源性或人为)对下丘脑-垂体-肾上腺的“抑制”。肾上腺抑制是否为外源性糖皮质激素的投放所致,决定于3个变数:所用糖皮质激素剂量,持续时间,用药方案。所用糖皮质激素剂量等于或小于所用制剂的每日补偿量——氢可的松20 mg/d,泼尼松(强的松)或泼尼龙5 mg/d,地塞米松0.5 mg/d,很少会有肾上腺抑制的临床症候发生。所用剂量超逾以上水平,如持续时间不到3周,也很少会有糖皮质激素缺乏的临床症候发生。最后,用药方案也能影响最终达到肾上腺抑制状态的速度。清晨醒来时一次性服用糖皮质激素,抑制作用最小;而全日分次服用抑制作用最大。因此一种极端情况是减量服用泼尼松,共14日,治疗急性炎症性病变如毒藤(poison ivy)中毒。如此停药后发生糖皮质激素缺乏症候即极罕见。另一极端情况是以大剂量糖皮质激素分次服用,长期治疗慢性阻塞性肺病之类疾患。这些病人会出现很多Cushing综合征症候,如因任何原因停用糖皮质激素,都会在48小时内出现糖皮质激素缺乏症候。这种“缺乏”的临床表现,可自“慢性综合征”的一端到“急性综合征”的一端,差异甚大。

## 下丘脑-垂体病所致糖皮质激素缺乏

下丘脑和垂体的破坏性损害,是ACTH依赖性糖皮质激素缺乏的罕见病因。这种情况虽很少见,诊断则极重要,因为早期治疗可以防止很多严重后患如失明等。这方面的病因如垂体肿瘤,该区转移瘤,结节病(sarcoid),淀粉样变性(amyloid),颅咽管瘤(craniopharyngioma),Rathke囊肿等。垂体感染如放线菌病(actinomycosis)和诺卡菌病(nocardiosis),血管意外如Sheehan综合征等,也能造成肾上腺功能减退。

诊断这些损害的最直接方法是造影增强 CT 扫描或应用钆剂后 MRI。还有一种罕见的 ACTH 依赖性糖皮质激素缺乏病因，即**自身免疫淋巴细胞性垂体炎**(autoimmune lymphocytic hypophysitis)。

慢性 ACTH 依赖性糖皮质激素不足的治疗是补偿所失激素。糖皮质激素应以氢化可的松(hydrocortisone)形式补偿，这是人体自然产生的糖皮质激素，补偿速率为 12～15 mg/($m^2$·d)。皮质醇分泌是喷发性的，每天 7～10 时，集中在午前。以现有方法，是不能再现这种补偿方式的。但经验证明：每天早晨一次性服用皮质醇，收效与分次服用相当，而更易取得病人的合作。临床反应是监测补偿是否适量的最佳方法：食欲不振、体重减轻和血钠减低提示补偿不足；体重增加、多血质和锁骨上脂肪沉积则提示补偿过度。当前的常规作法是在发生或行将发生"应激"时使皮质醇剂量增加 1 倍，应激终止，立即回到补偿量。典型应激情况如热性病；恶性呕吐；外伤(撕裂伤、挫伤、骨折等)；手术操作(包括拔牙)等。急性糖皮质激素缺乏可以大剂量皮质醇静脉注射，100 mg 6 小时 1 次，必要时加用升压药。

## 原发性肾上腺功能减退

世界各地原发性肾上腺功能减退的最常见病因都是结核。结核病破坏肾上腺皮质，代之以干酪性肉芽肿，而使肾上腺功能减退。但在西方工业化国家，肾上腺功能减退的最常见原因是自身免疫性病变，通常是多腺体功能缺乏综合征的一部分。有一种自身免疫性"肾上腺炎"(adrenalitis)，即可使肾上腺皮质破坏。此病有Ⅰ、Ⅱ两型，有关症候见表240-7。Ⅰ型为儿时疾病，平均起病年龄 12 岁。Ⅱ型起病年龄平均 24 岁。Ⅰ型主要特征为肾上腺功能减退，甲状旁腺功能减退，黏膜皮肤念珠菌病等。Ⅱ型主要特征为肾上腺功能减退，自身免疫性甲状腺病，胰岛素依赖性糖尿病等。其他重要区别还有遗传方式：Ⅰ型为常染色体隐性遗传，可见于同胞手足；Ⅱ型为显性遗传，可见于受累家族的多个世代；Ⅰ型与 HLA 无相关性，而Ⅱ型与 DR3/DR4 单倍体型相关。二者似皆为自身免疫性病变所致。多数病人循环中都有一种以上内分泌器官的抗体，T 淋巴细胞功能缺陷如"抑制"作用减低等亦有记载。

**表 240-7**

**多种内分泌缺乏综合征**

| 特征 | Ⅰ型 | Ⅱ型 |
|---|---|---|
| 起病年龄 | 12 岁 | 24 岁 |
| 肾上腺功能减退 | + | + |
| 糖尿病 | − | + |
| 自身免疫性甲状腺病 | − | + |
| 甲状旁腺功能减退 | + | − |
| 黏膜皮肤念珠菌病 | + | − |
| 性腺功能减退 | + | +/− |
| 慢性活动性肝炎 | + | − |
| 恶性贫血 | + | − |
| 白癜风 | + | + |

除念珠菌外，所有临床重要真菌都能破坏肾上腺。最常见的病原是组织胞浆菌病(histoplasmosis)，俄亥俄州和田纳西河流域以及中大西洋各州皮德蒙特高原一带，尤为突出。南美芽生菌病(South American blastomycosis)是肾上腺功能减退的次常见病因，以下是北美芽生菌病、球孢子菌病(coccidioidomycosis)和隐球菌病(cryptococcosis)。真菌性肾上腺炎的病理生理很像结核：破坏和致干酪性肉芽肿形成可使肾上腺增大。如发生愈合，肾上腺可能缩皱，有时恢复相对正常的大小。愈合过程还常伴以钙化。

自 CT 问世以来，发现肾上腺出血所致肾上腺功能减退，已比过去了解要多。常见情况是：患者处于应激状态，为防止肺或心脏栓子以及其他血栓性病变而长期接受抗凝治疗。患者常诉背痛，数日后即有肾上腺功能减退的初期症候出现。

肾上腺转移癌常见，乳腺癌及肺癌播散时，有此转移的病例高达 70%。但双侧肾上腺转移病人，虽常有中度肾上腺功能失常发现，因转移而致肾上腺功能减退则鲜有之。常有肾上腺功能减退的转移瘤是乳腺、肺、胃和结肠癌；黑色素瘤以及某些淋巴瘤。

获得性免疫缺乏综合征(艾滋病，AIDS)末期亦可伴有肾上腺功能减退。肾上腺巨细胞病毒感染即常见于此症，另如鸟－胞内分枝杆菌(*Mycobacterium avium-intracellulare*)和各种真菌，也能进居和破坏肾上腺。10%～15% 艾滋病及其晚期并发症者，应用 ACTH 后血浆皮质醇应答失常。

肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodystrophy)是一种先天性长链脂肪酸异常，引起肾上腺功能减退，与几种神经系统障碍表型有关。新生儿的肾上腺脑白质营养不良以常染色体隐性方式遗传，此病又名棕色 Schilder 病("棕色"是对皮肤色素减少的描述)或嗜苏丹性脑白质营养不良(sudanophilic leukodystrophy)，为儿童的 X 连锁疾病，特征为发展迅速的中枢神经髓鞘脱失(demyelination)，终致癫痫发作、痴

呆、皮质盲、昏迷和死亡。通常是在青春期结束前死亡的。肾上腺脊髓神经元病(adrenomyeloneuropathy)是青年人的疾病,特征为进展徐缓的混合性上、下运动与感觉神经病,导致上行性痉挛性下身轻瘫。有些病例有脊髓小脑变性症候。两种形式的病变,都伴有所有分泌类固醇细胞的进行性衰竭,导致肾上腺和性腺的功能减退。这些疾病的代谢标志是循环中极长链(C-26以上)脂肪酸水平增高。发生这种改变的原因,似为过氧化物酶体运载蛋白(peroxisomal transporter)失常,影响极端长链脂肪酸的正常代谢。已试用过一些方法治疗,可能只有自体骨髓转移是成功的。

原发性肾上腺功能减退的其他罕见原因还有淀粉样变性、先天性ACTH效应缺失、先天性肾上腺发育不良和家族性糖皮质激素不足等。

非ACTH依赖性糖皮质激素缺乏的治疗与ACTH依赖性糖皮质激素缺乏相同,但一般尚须加用盐皮质激素,因为肾上腺皮质破坏,皮质醇和醛固酮分泌皆受其害。现有可供口服的活性盐皮质激素是氟氢可的松(fludrocortisone;Florinel),功效与醛固酮相等。人类在盐量充沛时的醛固酮分泌量约为100 μg/d,故氟氢可的松100 μg/d的补偿剂量是合适的。本品治疗窗(therapeautic window)甚宽,除偶需测定血钾浓度外,别无特异性疗效监护。

## 盐皮质激素缺乏

### 诊断

盐皮质激素缺乏临床症候是血钠减低、血钾增高和轻度代谢性酸中毒,可由此引起严重肌肉软弱和心律失常。发生这些情况的常见原因是糖、盐皮质激素联合缺乏,应先做ACTH刺激试验排除之。如试验正常,则只能由循环中醛固酮水平的不适当减低,证明孤立性醛固酮减少症的存在。此症病因见表240-8。

**表240-8**

| 孤立性醛固酮减少的病因 |
| --- |
| **肾素-血管紧张素依赖性** |
| 低肾素血症性醛固酮减少 |
| 自主神经病 |
| 前列腺合成抑制剂 |
| **非肾素-血管紧张素依赖性** |
| 醛固酮合成抑制 |
| 肝素 |
| 环孢菌素 |
| 钙通道阻滞剂 |
| 分泌醛固酮腺瘤切除后 |
| 18-羟化酶缺乏 |
| 醛固酮抵抗(假性醛固酮减少症) |

### 鉴别诊断和治疗

直到不久以前,选择性醛固酮减少还被认为是罕见的。但近顷研究证明:原因不明性血钾增高中,多达10%实出于此。醛固酮减少病因可分为肾素-血管紧张素依赖性(低肾素血症性)和非肾素-血管紧张素依赖性(高肾素血症性)两类,即根据血浆肾素活性进行分类。常用测试方法是测定立位4小时后血浆肾素活性,如为正常或减低,则为肾素-血管紧张素依赖性,如为增高,则为非肾素-血管紧张素依赖性。

总的说来,肾素缺乏是选择性醛固酮缺乏的最常见原因,一般见于非少尿性轻度肾病的老人。很多这样的病人都有胰岛素依赖性糖尿病,而糖尿病性肾病是引发此症的重要原因。肾素-血管紧张素依赖性醛固酮减少的其他病因,还有与长期卧床休息有关的自主神经功能失常,偶亦见于前列腺素合成抑制剂如吲哚美辛治疗时。

非肾素-血管紧张素依赖性醛固酮减少的病因,包括表240-6中所列非ACTH依赖性肾上腺功能减退的全部病因。治疗这些患者,如只以糖皮质激素进行补偿,就会发生选择性醛固酮减少。其他病因主要在醛固酮合成和分泌失常方面,包括长期应用肝素和"盐流失型"先天性肾上腺增生(21-羟化酶缺乏、3β-羟类固醇脱氢酶缺乏和17-羟化酶缺乏)。同样,这些病人仅以糖皮质激素论治,也是选择性醛固酮减少的常见原因。此外,皮质酮(corticosterone)向醛固酮转化的任何缺陷(如18-羟化酶缺乏时),也能引起选择性醛固酮减少。

任何病因所致选择性醛固酮减少的治疗都是昭然若揭的。醛固酮缺乏并不引起临床症状,除非病人盐被"剥夺"("salt deprived")。每日盐摄入量>10 mEq/kg,即不致发生此症,对成人来说,即相当于每日摄入氯化钠约4 g,这是一般美国膳食的普通盐量。因此治疗选择性醛固酮减少的简便方法就是保证膳食中足够盐摄入量,这对美国青年人和其他方面都称健康的人来说,是不存在问题的。但对迷恋某种食谱者以及由于任何原因不能摄入适量盐分者,此法矫治即无效验。这里重要的是膳食限制,老人常有此情形,婴儿和幼童则常被强加限制。这些人应补充外源

性盐皮质激素。氟氢可的松(fludrocortisone)是现有唯一口服有效的盐皮质激素。与醛固酮功效相等,可按盐摄入充分者的每日醛固酮大致产量(100 μg/d)进行补偿,早餐时一次性服用。本品只需偶做血清钾浓度测定,监测疗效如何。

## 不足和过多联合病变

### 先天性肾上腺增生

皮质醇合成缺陷时,为保持正常血浆皮质醇浓度,肾上腺类固醇生成的代偿性刺激,必然会使紧靠生物合成链的酶缺陷前方,出现类固醇生物合成中间产物的大量堆集。临床上除表现为糖皮质激素缺乏(程度可能很轻而隐匿不显,也可能严重到危及生命)外,还伴有盐皮质激素过多或缺乏以及雄激素的过多或缺乏。通常即根据激素过多和缺乏的偕发情况,区分为"盐流失性"、"高血压性"、"男性化"及"女性化"等类。有关详情,本书第246章另有陈述。这里只对21-羟化酶缺乏的轻型或"非典型"表现稍加扼述。

**21-羟化酶缺乏**(21-hydroxylase deficiency)是最常见的常染色体隐性遗传病之一,杂合子频度可高达1/5。虽然是先天性病变,但一般要到青春期开始才初见端倪。最常见的临床表现是多毛、月经稀少和囊状痤疮。此病的临床表现与特发性多毛症－多囊性卵巢病(idiopathic hirsutism-polycystic ovarian disease)完全相同,须对肾上腺类固醇生成进行特异性检查,找出21-羟化酶阻滞,才能作出鉴别。这样的检查最好是以常规方式,作ACTH刺激试验:注射ACTH后45和60分钟,测定17-羟孕酮(17-hydroxyprogesterone),正常不应 >350 ng/dL,而此病患者则可 >1500 ng/dL。在年轻多毛症者中,此病发生率自1%至30%不等,视种族背景而异,总体发生率约为5%。

像其他先天性肾上腺增生一样,治疗为应用外源性糖皮质激素,以代偿皮质醇生物合成之不足。通常是选用皮质醇,12～15 mg/($m^2$·d),清晨一次服用。注意在补偿疗法下,肾上腺并未完全被抑制,可在治疗3～6月后,由ACTH刺激试验进行检测。

## 组织应答失常

### 类固醇抵抗综合征

有两种终器抵抗病变是讨论肾上腺功能失常时须要提及的,即糖皮质激素抵抗和盐皮质激素抵抗。

**糖皮质激素抵抗**(glucocorticoid resistance)罕见,迄今还只见到17例分别报道的先证者(probands)。特征为皮质醇生成指数显著增高(尿中游离皮质醇排出增多)而无任何Cushing综合征的临床迹象。有时患者是由于盐皮质激素和雄激素过多的症候而引起医生注意的。像先天性肾上腺增生时一样,雄激素和盐皮质激素浓度增高,是肾上腺类固醇生成增多的副产物,因为机体必须产生足够皮质醇,以维持生命。此病原因是由于糖皮质激素受体配基结合域的缺陷,但所有病例皆未得到证实。本病为常染色体隐性遗传,杂合子有时亦有轻型病变。

无Cushing综合征表现而尿中游离皮质醇排出增多,即可提示诊断。确诊则须证明糖皮质激素受体结合表现失常,一般是在单核白细胞中。治疗应只限于已有雄激素或盐皮质激素(一般为地塞米松),剂量应用到足使尿中游离皮质醇排出量恢复正常范围。通过这样的治疗,伴随的类固醇过多综合征亦常缓解。

**盐皮质激素抵抗**(mineralocorticoid resistance)的特征是醛固酮水平增高和血浆肾素活性增高,而有盐皮质激素缺乏的临床症候,常称为"假性醛固酮减少"(pseudohypoaldosteronism),包括两个亚型,但似仅1型符合受体介导性终器抵抗的通常条件。

**1型假性醛固酮减少症**为一罕见遗传病,特征为生后5～7日,即可出现失盐和不能健壮成长。病因似为盐皮质激素受体失常,结合亲和性减低及受体数量减少皆有报道。根据血钠减低、血钾增高和代谢性酸中毒,结合血浆与尿中醛固酮增多、血浆肾素活性增高,即可诊断。治疗为以10～40 mEq/(kg·d)速率补偿膳食中盐分。

### 推荐阅读

Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet, 2003, 361: 1881 – 1893.

肾上腺功能减退综述,包括预防、诊断和治疗等内容。

Berger J, Moser HW, Forss PS. Leukodystrophies: Recent developments in genetics, molecular biology, pathogenesis, and treatment. Curr Opin Neurol, 2001, 14: 305 - 312.

脑白质营养不良在遗传学、分子生物学、发生机制和病理学等方面的近顷进展。

Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. Ann Intern Med, 2003, 139: 194 - 204.

肾上腺功能减退的诊断,着重讨论替可克肽试验。

Halifeldt KK, Mussack T, Trupka A, et al. Laparoscopic lateral adrenalectomy versus open posterior adrenalectomy for the treatment of benign adrenal tumors. Surg Endosc, 2003, 17: 264 - 267.

腹腔镜肾上腺切除术治疗肾上腺良性肿瘤,技术要求高,但在高级医疗中心可以安全施行。

Lambertz SW. Hereditary glucocorticoid resistance. Ann Endocrinol (Paris), 2001, 62: 164 - 167.

有关遗传性糖皮质激素抵抗的综述。

Malchoff CD. Carney complex: Clarity and complexity. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 4010 - 4012.

Carney 综合征的综述。

Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. Ann Intern Med 2003; 138: 980 - 991.

有关 Carney 综合征的优秀综述,本文广征博引,突出生理及临床实用诊断途径,配有诊断流程图解。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,于璐,胡建楠 校)

# 第 241 章
# 肾上腺髓质,儿茶酚胺,嗜铬细胞瘤

Daniel T. O'Connor

儿茶酚胺(catecholamines)(去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺)是循环中激素,起神经递质(neurotransmitter)作用。儿茶酚胺是以儿茶酚(3,4-二羟酚)对其芳香(苯基)环的修饰而得名。**去甲肾上腺素**是交感神经系统节后轴突末梢以及中枢神经系统去甲肾上腺素能轴突释出的胺类神经递质。肾上腺髓质嗜铬细胞的儿茶酚胺分泌小泡中,贮存有肾上腺素和去甲肾上腺素。

胚胎时期嗜铬细胞来自神经外胚层。肾上腺中心的前体细胞在皮质醇作用下分化,此后再在神经生长因子作用下,分化为交感神经元。还有少许这样的细胞,迁移形成副神经节(嗜铬体)(paraganglia),为主动脉两侧聚集的嗜铬细胞。在主动脉周围集结的细胞群中,最大的常在肠系膜下动脉水平附近,即Zuckerkandl 器(主动脉旁体)。嗜铬细胞和节后交感轴突,都是自主神经系统交感支的效应支部分,接受来自脊髓的胸腰节前轴突的进驻。

肾上腺髓质经肾上腺静脉释出儿茶酚胺。交感神经元的去甲肾上腺素在突触前释出,为细胞对细胞的神经递质。血浆中去甲肾上腺素只在交感神经系统被激活的最极端情况下,影响血压和心率。晕厥和胰岛素性低血糖时释出的是有相对选择性的肾上腺儿茶酚胺,而主动运动时则是选择性刺激交感神经元释出去甲肾上腺素。

## 儿茶酚胺的生物合成和代谢

儿茶酚胺的生物合成始于膳食中必需氨基酸苯丙氨酸(phenylalanine),经苯丙氨酸羟化酶转化为酪氨酸(tyrosine),后者再在酪氨酸羟化酶作用下羟化为二羟苯丙氨酸(DOPA),这是儿茶酚胺生物合成中的限速酶环节。DOPA 脱羧转化为多巴胺(dopamine),由小泡单胺运载蛋白从胞质转运至儿茶酚胺贮存小泡中,多巴胺在此经 β-羟化酶作用而转化为去甲肾上腺素。在交感轴突中和 15%~20% 嗜铬细胞中,去甲肾上腺素就是儿茶酚胺的终末产物。但在 80%~85% 嗜铬细胞中,还要再经一次酶处理,即胞质的苯乙醇胺-*N*-甲基转移酶(phenylethanolamine-*N*-methyltransferase),促使去甲肾上腺素 *N*-甲基化为肾上腺素。

去甲肾上腺素能轴突和嗜铬细胞中的儿茶酚胺,封包在膜限细胞器即儿茶酚胺贮存小泡(嗜铬细胞中为嗜铬颗粒),而与胞质分隔开。嗜铬颗粒核心不仅有儿茶酚胺,还有可溶蛋白如多巴胺 β-羟化酶和嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A)。

儿茶酚胺由嗜铬细胞和交感神经轴突排出过程是**胞吐作用**(exocytosis),颗粒中的所有可溶成分都偕同释出,最后取道进入循环。

神经元摄取("重摄")是去甲肾上腺素离开突轴裂隙(synaptic clefts)的主要途径(图 241-1)。此过程的特征是位于突触前轴突膜,高度亲和性,立体选择性,可饱和性,对细胞外钠的依赖性,以及特定药物如三环抗抑郁剂(如地昔帕明〈desipramine〉)和可卡因的抑制作用。非神经元摄取可能是由有机阳离子转运蛋白(OCT)族特别是 OCT3 推动的。胞质儿茶酚胺被神经元摄取后,可再被送至贮存小泡,或被单胺氧化酶(MAO)去胺而生成儿茶酚胺代谢物二羟扁桃酸(dihydroxymandelic acid;DHMA)。作用于儿茶酚胺和二羟扁桃酸的儿茶酚-*O*-甲基转移酶(cathecol *O*-methyltransferase;COMT),主要在肝、肾细胞的胞质中,嗜铬细胞中也有此酶。COMT 把 1 个甲基添加在儿茶酚胺的二羟苯环的一个羟基氧上,生成变肾上腺素(即由肾上腺素生成甲氧基肾上腺素)、去甲变肾上腺素(或由去甲肾上腺素生成甲氧基去甲肾上腺素)或甲氧酪胺(methoxytyramine)(来自多巴胺)。变肾上腺素再经 MAO 作用脱氧生成香草扁桃酸(vanillylmandelic acid;VMA),而甲氧酪胺经 MAO 脱氨而生成高香草酸。二羟扁桃酸也是COMT生成香草

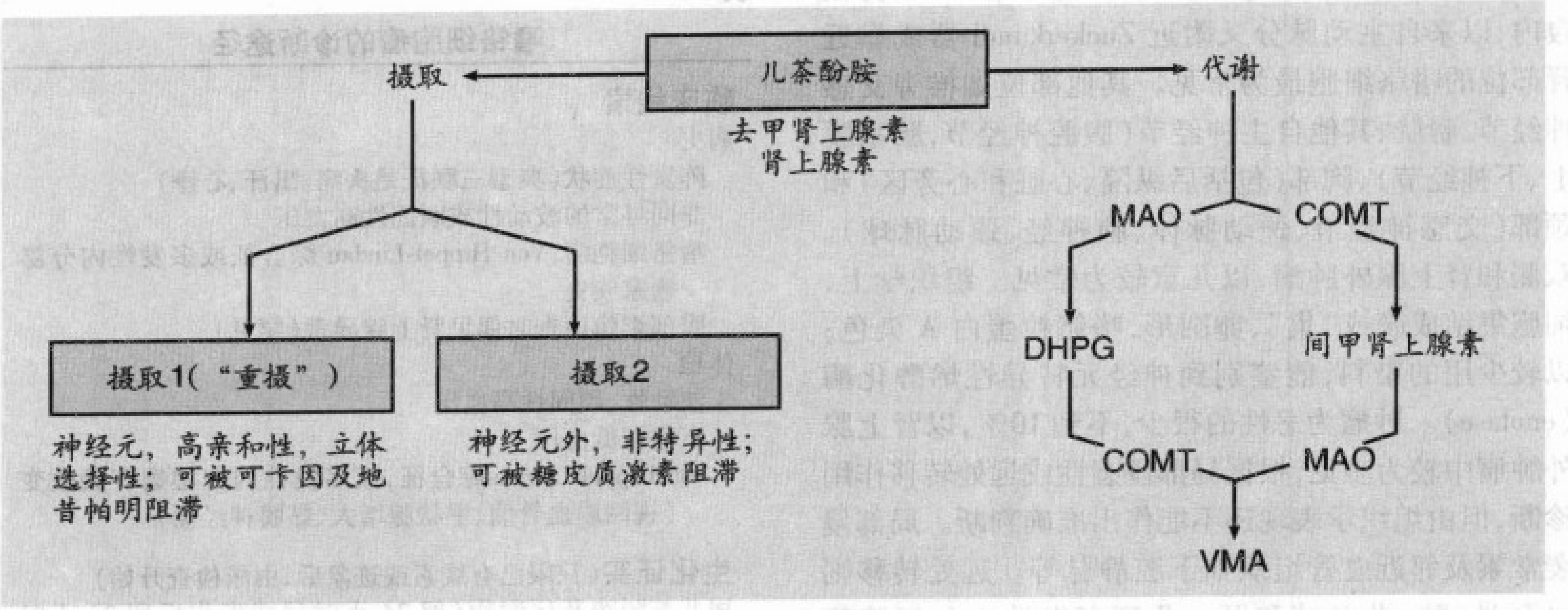



**图 241-1** 儿茶酚胺的处理和代谢。COMT = 儿茶酚 - *O* - 甲基转移酶；DHMA = 二羟扁桃酸；MAO = 单胺氧化酶；VMA = 香草扁桃酸。

扁桃酸的底物。因此儿茶酚胺肾上腺素或去甲肾上腺素降解为香草扁桃酸或由多巴胺降解为高香草酸的整个过程，涉及两种酶（MAO 和 COMT）的相继作用，二者都能启动此过程，以后是肝内的乙醇脱氢酶作用。在血流中，儿茶酚胺的半衰期极短，只有1～2分钟。主要通过神经元摄取而清出循环，亦可由肾直接排出，或在胃肠道以 SULTIA3 促使环上羟基与硫酸结合。

## 儿茶酚胺作用

儿茶酚胺受体对配基有特异性，可分为 α（$\alpha_{1a,b,c}$，$\alpha_{2a,b,c}$）和 β（$\beta_{1,2,3}$）等亚型。循环中去甲肾上腺素的血流动力学效应需有极端浓度。虽然血浆中去甲肾上腺素在交感神经元活动的生理刺激时浓度自 200～1000 pg/mL 不等，但输注的去甲肾上腺素浓度则要高出很多（＞1000～2000 pg/mL），才能对血压和心率产生明显影响。去甲肾上腺素对 $\beta_1$（心脏变力和变时性）位点为强激动剂，但对 $\beta_2$（血管性，扩血管性）位点则为较弱激动剂。就 α 受体而言，去甲肾上腺素对 $\alpha_1$（血管性，缩血管性）和 $\alpha_2$（神经元和血管性）位点皆为有效激动剂。输注去甲肾上腺素，通过 $\beta_1$-和 $\alpha_1$-肾上腺素能受体作用，使收缩和舒张期血压增高，并因反射性心动过缓而使血管收缩。循环中肾上腺素（50～500 pg/mL）的血流动力学作用，不同于去甲肾上腺素。肾上腺素对 β 受体的 $\beta_1$ 和 $\beta_2$ 位点，都是增效作用。在 $\alpha_1$ 和 $\alpha_2$ 位点，增效作用亦高于去甲肾上腺素。急性输注时，提高收缩期血压、心率和心排出量，而使舒张期血压及体循环阻力减低。后者是以其对 $\beta_2$-肾上腺素能受体作用而取得的。

循环中儿茶酚胺长期过多，血流动力学情况会有相当改变，部分是由于受体和受体后应答的调适性改变，使儿茶酚胺靶器失敏所致。

## 嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤（pheochromocytoma）是嗜铬细胞的新生物，主要为发作性儿茶酚胺释出引起的相关症候，包括阵发性高血压。此瘤只是高血压的罕见病因，高血压患者，充其量只有 0.1%～0.2% 病例是此瘤引起的。据群体性癌症普查资料，发生率大约为每百万人口中 2 例。嗜铬细胞瘤主要见于中青年，以年届四至五旬时居多，约 10% 是在儿童时期发现的（一般为男孩）。尸检统计表明嗜铬细胞瘤的发生率是随年龄增长的。成人发生率无性别差异。

约 90% 嗜铬细胞瘤是以孤立性、单侧性、带包膜的肾上腺髓质肿瘤出现。约 10% 为双侧性，较常见于同一家族中的几个成员，他们中间约 40%～70% 可能为双侧肿瘤。肿瘤为血管性损害，大瘤常有内出血或有囊肿区。报道的瘤重大小不一，小的不到 1 g，大的可达数公斤；平均约 40 g。约 10% 肿瘤在肾上

腺体（神经节细胞瘤〈paraganglioma〉），但90%仍在腹内，以来自主动脉分叉附近Zuckerkandl器或靠近肾部位的嗜铬细胞最为常见。其他部位如椎旁交感神经节、膀胱、其他自主神经节（腹腔神经节，肠系膜上、下神经节）、胸部（包括后纵隔、心脏和心旁区）和颈部（交感神经节、颈动脉体、脑神经、颈动脉球）。双侧和肾上腺外肿瘤，以儿童较为常见。组织学上，细胞集结成簇或“巢”，卵圆形，嗜铬粒蛋白A染色；以较少用的染料，能鉴别到神经元特异性烯醇化酶（enolase）。肿瘤为恶性的很少，不到10%，以肾上腺外肿瘤中较为多见，根据局部侵袭性或远处转移作用诊断，但由组织学表现还不能作出准确判断。局部侵袭常累及邻近血管组织如下腔静脉等。远处转移则可至骨、肺、淋巴结和肝。Ⅱ型多发性内分泌腺瘤（MEN-Ⅱ）宗族基因携带者中，已有双侧肾上腺髓质增生（bilateral adrenal medullary hyperplasia）的报道，而这种增生可能是嗜铬细胞瘤的前驱损害。

有关嗜铬细胞瘤的非“主流”情况，可以归纳为“10%规律”，以利记忆：10%为双侧性，10%在肾上腺外，10%在腹外，10%为恶性，10%为家族性，10%见于儿童，10%血压不增高。

**表 241-1**

**嗜铬细胞瘤的诊断途径**

**临床线索**
病史
　阵发性症状（典型三联征是头痛、出汗、心悸）
　非同寻常的波动性或顽固性高血压
　嗜铬细胞瘤、Von Hippel-Lindau综合征或多发性内分泌瘤家族史
　腹部影像检查时偶见肾上腺异常（罕见）
体检
　波动性、顽固性高血压
　直立性低血压
　von Hippel-Lindau综合征，或多发性内分泌瘤有关改变（视网膜血管瘤、甲状腺增大、黏膜神经瘤）

**生化证实**（只限已有线索或迹象后，由尿检查开始）
尿儿茶酚胺及代谢物（留24小时尿或发作后留24小时尿，由间甲肾上腺素开始筛检）
血浆儿茶酚胺（如尿检结果可疑时；注意取基础性休息时血样）
可乐定抑制试验（如血浆儿茶酚胺在1000～2000 pg/mL的可疑范围）
血浆嗜铬粒蛋白A（贮存小囊蛋白随同儿茶酚胺释出；肾衰竭时亦增高）

**解剖定位**（只限生化证实后）
形态学检查（敏感性高，但特异性较差）
　CT（最常用影像检查）
　MRI（对肾上腺外肿瘤可能有优势）
功能检查（特异性高，但敏感性较差）
　放射性标记间碘苄基胍扫描（聚集于有功能的嗜铬组织）

## 病因

***家族性***嗜铬细胞瘤在所有病例中约占10%，并以双侧性和肾上腺外较多，恶性则较少。注意了解病史，家族性综合征病人的亲属应作嗜铬细胞瘤筛检，对此生化筛检尚嫌不足，对这种高危群体，还应建议影像检查。

Von Hippel-Lindau综合征（VHLS）是染色体3p25-p26上肿瘤抑制基因处突变所致常染色体显性疾病。临床表现包括嗜铬细胞瘤（约见于14%基因携带者）、视网膜血管瘤、小脑成血管细胞瘤、肾囊肿和肾癌、胰腺囊肿和附睾囊腺瘤（epididymal cystadenoma）等。因此所有嗜铬细胞瘤病人皆须进行细致的眼底检查。2型VHLS病人中有嗜铬细胞瘤报道，错义突变（missense mutations）（特别是Arg238Trp或Arg238Gln①）发生在*VHL*基因产物与转录延伸因子（transcriptional elongation factor）的结合区。但1型VHLS不发生嗜铬细胞瘤，它是*VHL*缺失或过早中止（无义）突变引起的。

MEN ⅡA和ⅡB型（Sipple综合征）是染色体10q11.2上*RET*原癌基因区突变引起的常染色体显性病变，该基因是为一受体酪氨酸激酶编码。ⅡA型MEN的特征是嗜铬细胞瘤（约见于40%基因携带者）、甲状腺髓样癌和原发性甲状腺功能亢进（腺瘤或增生）。正是由于这种综合征，所以一切嗜铬细胞瘤患者都应以血清降钙素筛检甲状腺髓样癌。ⅡB型MEN的特征包括嗜铬细胞瘤、甲状腺髓样癌、多发性黏膜神经瘤（唇、舌、颊黏膜、眼睑、结合膜、角膜和胃肠道等处）以及Marfan样体型（但无晶体及主动脉改变）等。MEN 2A型中RET突变发生在近膜胞外域5个胱氨酸残基中的一个，可能在分子间形成二硫化物，而使激酶发生结构性活化。MEN 2B型最常见RET突变Met981Thr②，似能改变该激酶的底物特异性。

MEN 2型与VHLS的嗜铬细胞瘤临床表现可能不同：MEN 2型病人症状较多，发生高血压的较多，血浆变肾上腺素（3-*O*-甲基肾上腺素）含量也比VHLS时高。VHLS病人的嗜铬细胞瘤，去甲肾上腺

①Arg＝精氨酸；Try＝色氨酸；Gln＝谷氨酰胺。
②Met＝甲硫氨酸（蛋氨酸）；Thr＝苏氨酸。
——译者

素能表型更为突出,表现为尿和血浆中去甲变肾上腺素(normetanephrine)选择性增多,有时去甲肾上腺素增多;而MEN 2型病人的嗜铬细胞瘤则为肾上腺素能表型,特征是血浆和尿中还有变肾上腺素的持续性增多,有时肾上腺素亦偕同增多。

遗传性神经纤维瘤病(von Recklinghausen病)为染色体17q11.2上*NF1*(神经纤维瘤蛋白,neurofibromin)基因座突变所致常染色体显性病变,表现为神经纤维瘤和咖啡牛乳色斑(café au lait spots);神经纤维瘤病患者中,约1%有嗜铬细胞瘤。家族性嗜铬细胞瘤亦可孤立性发生,现在还不清楚这样的家族是否在病因上与Von Hippel-Lindau病及MEN有何不同。

90%~95%嗜铬细胞瘤都是散发的,病因仍属不明,但染色体1p、3p、17p和22q上杂合性的丧失,提示在尚待鉴定的肿瘤抑制基因座处,有一常染色体等位基因的体细胞缺失突变(Somatic cell deletion mutation)。

## 诊断

由于嗜铬细胞瘤是一种可能治愈的高血压,因此对新发现的高血压病例,这一诊断是值得考虑的。但由于高血压在临床实践中极为常见(成人中约占20~25%),而嗜铬细胞瘤又极罕见(高血压病人的0.1%~0.2%),因此只能根据临床怀疑程度,参照下述条件,选择性进行实验室检查(表241-1)。

## 临床表现

发作性症状(如发作性心悸、出汗和头痛的三联征)是嗜铬细胞瘤的典型特征 。这些阵发性"发作"的特征是发生突然,持续数分钟至数小时,再缓渐消失,发作频度自每日多次至每周1次以上(最常见)甚至数月一见。次常见症状如优虑或焦虑,震颤,胸或腹痛,软弱,体重减轻等。有些病例组中,90%以上患者都有一种以上经典性三联征的发作史。但尸检统计多达50%~75%的嗜铬细胞瘤生前未获诊断,提示很多嗜铬细胞瘤是没有这些经典症状的。60岁以上老人的嗜铬细胞瘤,症状轻微或无症状者尤多。

病史中还有些特征,也能提示嗜铬细胞瘤。如患者可能反映应用某些降压药特别是β-肾上腺素能受体拮抗剂和胍乙啶(guanethidine)后血压增高,或在接受$\alpha_1$-肾上腺素能受体拮抗剂哌唑嗪(prazosin)后血压大为下降。这类病人的高血压,药物治疗是相对无效的。插管、手术或全麻诱导时血压极度波动的历史,也提示嗜铬细胞瘤的可能。如有嗜铬细胞瘤、von Hippel-Lindau综合征或MEN的家族史,也应检查嗜铬细胞瘤。排尿或膀胱充盈时的阵发性症状以及无痛性血尿等,亦可提示膀胱嗜铬细胞瘤,确诊须作膀胱镜检查。

**高血压**(常甚严重,降压药治疗无效)虽是嗜铬细胞瘤的主要症候,但无特异性,可能也不敏感。约半数病例的高血压是持续性的,其中半数以上血压是间歇性高峰;约40%病例高血压是发作性的,间歇期血压相对正常。血压高峰可由腹部操作而引发,但一般皆无前驱性征象。血压高峰时心率常增速,但可因生理性反射的心动徐缓而下降。直立性低血压(orthostatic hypotension)情况不一。约15%~20%病例有胆固醇胆石。

## 诊断

### 实验室诊断

由于高血压极为常见,而嗜铬细胞瘤极为罕见,因此高血压患者针对嗜铬细胞瘤的深入检查应有选择性,主要为病史、体检或筛检性实验室检查时已有某些相关线索显示的病例。如对尿检查结果的解释不很明确,应再作血浆检查,采样时更须注意。生化测定的数量和品种,应与临床怀疑程度平行。如怀疑度甚低,则一次筛检性试验可能即已足够,一般是作24小时尿中间甲肾上腺素排出量。如怀疑度高,应作多项测试,包括尿和血浆。由于群体中多达2%的人可能在解剖或影像检查时发现非特异性肾上腺异常,因此只有在生化试验取得阳性结果后,再作此检查。

#### 常规试验

由于其他目的(如一般保健检查)所作常规筛检试验,也能提供线索。血糖增高常见,约半数嗜铬细胞瘤病例糖耐受不良,但需用胰岛素的明显糖尿病亦属罕见。乳酸中毒偶见,甚至无休克时亦可见到。血清乳酸脱氢酶活性可因肾上腺同工酶3而增高。少数情况下,是因其他指征进行腹部CT或MRI时意外发现嗜铬细胞瘤的。

#### 尿试验

现有测定尿中游离(非结合性)儿茶酚胺及其代谢物变肾上腺素和香草扁桃酸的方法甚多。收集24

小时尿样，同时测定该尿样中肌酐，作为留尿是否完善的指标。现有试验中，当以尿中变肾上腺素含量增高，诊断嗜铬细胞瘤的敏感性和特异性最高。由于肾病患者尿中排出的变肾上腺素和香草扁桃酸，除非已到极晚期，仍皆保持正常，因此排出增多诊断嗜铬细胞瘤是很可靠的。

近年来由于采用特异性更高的试验方法，以高压液相色谱法（high-pressure liquid chromatography）使尿中儿茶酚胺和代谢物分离，人为的假阳性结果已大为减少。游离儿茶酚胺假阳性增高，可能来自体外，如儿茶酚胺类药物（可能偷服这类药物）、α-甲基多巴（但香草扁桃酸排出仍正常）、L-DOPA、拉贝洛尔（labetalol）、拟交感神经胺（能促使儿茶酚胺由其贮存处释出）和荧光类药物如四环素等。休克、低血糖、体育运动、颅内压增高、停用中枢性 $\alpha_2$-激动剂（如可乐定）等所致交感肾上腺反应，可使内源性儿茶酚胺出现误导性增高。变肾上腺素的假阳性增高可能由于儿茶酚胺过多（外源性或内源性）、应用MAO抑制剂或普萘洛尔（干扰分光度测定）。服用卡比多巴（carbidopa）（外周DOPA脱羧酶抑制剂）及MAO抑制剂，则可使香草扁桃酸假阳性增高。

**血液试验**

抽取血样作生化试验，对病人虽属简便易行，但是即使轻微的身心紧张，也可能造成假阳性增高的结果。测定血浆儿茶酚胺的血样，最好是在病人卧床休息下取样，由前臂进入的静脉插管，至少须留置15分钟再为取血。血浆测定方法一般都能取得可靠结果，一般休息时去甲肾上腺素正常范围为200～400 pg/mL，休息时肾上腺素正常范围为20～60 pg/mL。嗜铬细胞瘤病人休息时血浆儿茶酚胺（去甲肾上腺素＋肾上腺素）大多明显增高（＞2000 pg/mL）。故如测得血浆浓度高于此点，即强烈提示嗜铬细胞瘤。正常（去甲肾上腺素＋肾上腺素）上限是＜1000 pg/mL。测定值在1000～2000 pg/mL之间时为可疑，可能是嗜铬细胞瘤，也可能是身心应激所致交感肾上腺激活。可乐定抑制试验对这些人意义极大（讨论见后）。

可使尿中儿茶酚胺测定结果假阳性增高的因素，也可使血浆儿茶酚胺假阳性增高，但却是一个更严重的问题，因为它是只从一点测定的。可能影响结果的因素包括躯体方面应激情况，如外伤、手术、直立位、急性静脉穿刺、低血糖、血容量不足、低血压、遇寒、钠缺乏等；也可能是精神方面的应激情况，如焦虑和疼痛之类。可使血浆儿茶酚胺增高的药物如拟交感胺类（可使儿茶酚胺由其贮存处释出）和可卡因（阻断对儿茶酚胺的再摄取）以及突然停用可乐定等。已知可使血浆儿茶酚胺增高的疾病包括急性（如心肌梗死、糖尿病性酮症酸中毒、脓毒症等）和慢性病（如充血性心力衰竭、贫血、呼吸衰竭、甲状腺功能减退等）。可使血浆儿茶酚胺水平减低的因素有药物（可乐定、利血平和α-甲对酪氨酸〈α-methylparatyrosine〉）、自主神经病和先天性多巴胺β-羟化酶缺乏。

像尿生成试验一样，如在高血压阵发性发作期间作血浆儿茶酚胺测定，意义亦大。如在血压增高时测得的血浆儿茶酚胺值正常，则是极有价值的阴性结果。因为只有血浆去甲肾上腺素浓度极高时才会影响血压，故血压增高时血浆儿茶酚胺正常，就是在病因上否定嗜铬细胞瘤的有力凭证。

儿茶酚胺贮存小泡核心的其他成分，也会被嗜铬细胞释放入血。如血浆嗜铬粒蛋白A亦可增高，对嗜铬细胞瘤诊断的敏感性为83%，特异性96%，而且不会因急性静脉穿刺操作而明显增高，也不受嗜铬细胞瘤诊断和治疗用药的影响。但由于多种神经内分泌小泡都能释放嗜铬粒蛋白A，因此其他神经内分泌瘤时，此物血浆浓度也会增高。肾功能减退时，亦可由于免疫反应性蛋白片段的滞留而使嗜铬粒蛋白A水平增高。

### 药物诊断试验：抑制和激发试验

嗜铬细胞瘤的药物学试验一般皆无必要，因为通过休息或自发性血压高峰时的尿和血浆生化试验，通常皆能作出肯定诊断。

**可乐定抑制试验**对疑为嗜铬细胞瘤，而血浆儿茶酚胺在可疑范围（即1000～2000 pg/mL）的病人，意义极大。试验的原理是：嗜铬细胞瘤的嗜铬细胞，不同于正常肾上腺髓质的嗜铬细胞，没有神经进驻，因此嗜铬细胞瘤的嗜铬细胞释放儿茶酚胺是自主性的，故可使交感传出冲动减少的药物如中枢性 $\alpha_2$－激动剂可乐定，对之无何影响。患者一次性服用可乐定0.3 mg，测定服药前和服药3小时后血浆儿茶酚胺。如非嗜铬细胞瘤，则服药后血浆去甲肾上腺素应降至500 pg/mL以下。试验阳性（即服药后儿茶酚胺不降低）对嗜铬细胞瘤的诊断甚为敏感，但其特异性则不完全限于此瘤。嗜铬细胞瘤患者服药后儿茶酚胺水平虽不下降，但血压下降情况则与特发性高血压时相

似。为防止试验期间血压异常下降,应先防止容积缺失。服用可乐定前,舒张期血压 > 100 mmHg 的病人,试验最为安全。β - 阻滞剂如普萘洛尔可使循环中儿茶酚胺的清除减少(从而抑制可乐定对血浆去甲肾上腺素的影响),故试验前 48 小时和试验期皆应停用。试验在阻滞期间仍能有效进行。

儿茶酚胺激发试验(如胰高血糖素试验)因可能导致儿茶酚胺的非常释出,故只有极少医疗中心做此试验。

### 解剖定位

拟定正确手术方案,必须了解肿瘤所在部位。95% 嗜铬细胞瘤都在腹内,绝大多数肿瘤都可由以下 3 种检查方法中的一种窥悉,即 CT, MRI, [$^{131}$I]聚苯碘胍(MIBG)闪烁扫描。CT 和 MRI 的敏感性极高,但非特异性,因为任何肿块性损害,皆可持以发现,而不仅限于嗜铬细胞瘤。

MIBG 是胍乙啶的放射性标记同类物,由重摄细胞膜儿茶酚胺载体转运到嗜铬细胞。由于 MIBG 聚积在嗜铬细胞内,故 MIBG 异常对嗜铬细胞瘤的特异性非同一般(约 98%),敏感性则稍差(85% ~ 90%)。[$^{131}$I]-MIBG 在美国以外应用甚广,MIBG 显像对转移性、复发性及肾上腺外肿瘤,尤为适用。

腹部超声检查虽不失为一安全影像技术,敏感性则不如 CT 和 MRI。其他如腹部放射线平片、静脉注射尿路造影(肾盂造影)、腹膜后充气造影、动脉造影和静脉造影等,皆已不再用于嗜铬细胞瘤的定位检查。实际上,肿瘤的动脉、静脉造影还有激起高血压危象的可能。

## 鉴别诊断

很多情况都可能类似嗜铬细胞瘤的诊断特征,但经过诊断性检查,具有某些肿瘤迹象的病例,十有其九最终发现并非此症。这方面的例证包括某些药物,如病人私下应用肾上腺素及异丙肾上腺素(isoproterenol)。突然停用可乐定,可激起交感肾上腺发放而使血压"反弹性"增高。以 MAO 抑制剂治疗抑郁的病人,如饮食失当,摄入富含酪氨酸的食品,亦可发生高血压危象。

可以造成或激起儿茶酚胺过多的疾病状态包括甲状腺毒症、急性颅内病变(如蛛网膜下腔出血、颅后窝肿瘤)、截瘫的高血压危象(可因脏器操作及膀胱充胀而引发)和低血糖(β - 阻滞时尤甚)等。手术或肿瘤对颈动脉窦压力感受器的损害,可使压力反射消失,致有发作性血压和血浆儿茶酚胺高峰出现,治疗首选可乐定。有些病人虽有发作性血压增高和血浆多巴胺发作性高峰出现,但并无嗜铬细胞瘤,此中机制仍未明了。有些病人的高血压发作症状,是潜含未被发现的精神创伤所致,心理治疗可能收效。

## 病理生理和并发症

循环中儿茶酚胺过多虽是高血压的最终原因,但血压与血浆儿茶酚胺的相关性只是轻度。老年人可因对儿茶酚胺敏感性脱失而致诊断疏漏。除儿茶酚胺外,嗜铬细胞瘤还能释出一些潜含血管活性的物质,而使血压受到影响。血流动力学研究提示血压增高是由于体循环血管阻力增加,而非心排出量的增多。

急性去甲肾上腺素输注可使血浆容积缩减,故血浆容积再扩增曾是治疗嗜铬细胞瘤的主要途径,即治疗性 α-阻滞后的自行扩增,或在手术前输注盐水。但近来对血浆容积的周密测定发现在一般情况下,并非过去认为的容积缩减。直立性低血压在嗜铬细胞瘤患者中也表现不一。显然它不能归咎于血浆容积缩减,而可能是由于对儿茶酚胺敏感性的脱失,扩血管肽和儿茶酚胺作用,也可能是自主神经功能失常(dysautonomia)。

大多数嗜铬细胞瘤分泌的儿茶酚胺,都以去甲肾上腺素为主。肾上腺内小肿瘤(特别是 2 型 MEN 早期)可能以分泌肾上腺素为主。完全分泌肾上腺素的嗜铬细胞瘤罕见。

少数嗜铬细胞瘤病人发生心肌病(心肌炎),可能是儿茶酚胺过多所致。但此病一般皆为可逆性,肿瘤切除后即可恢复;充血性心力衰竭手术前 α - 肾上腺素能阻滞亦可收效。但心脏超声检查时的左室心肌肥大程度,与特发性高血压时无何不同。

## 治疗

### 手术前准备和药物治疗

嗜铬细胞瘤确诊后,应作肾上腺素能阻滞 1 ~ 4 周,准备手术。在 α - 阻滞期间,任何由儿茶酚胺诱

导的血浆容积缩减皆可自行矫正。α-阻滞一般是口服酚苄明(phenoxybenzamine),本品为一非可逆、非竞争性拮抗剂,主要作用于 $\alpha_1$-受体,始量 5 mg 每日 2 次,缓渐增加,每 1~4 日增加 10 mg,极量 50~100 mg每日 2 次,常用量为 30~80 mg/d。治疗目的是使血压恢复正常(<160/<90 mmHg),防止阵发性高血压,清除快速型心律失常(室性早搏每分钟 5 次以下),而不致发生难以耐受的直立性低血压(即立位下降>85/45 mmHg)。足量酚苄明的副作用是直立性低血压、心动过速、鼻充血、口干、复视和射精失常。不能耐受酚苄明的病人,可用选择性 $\alpha_1$-拮抗剂哌唑嗪,日量0.5~16 mg,2~4 次分服。有些专家主张开始就用选择性更高的新 $\alpha_2$ 选择性拮抗剂(如多沙唑嗪〈doxazosin〉),而不是用酚苄明,因为对α-受体的烷基化作用可使α-阻滞延长,导致术后低血压,而对突触前 $\alpha_2$-受体的轻微作用,又可使交感神经元去甲肾上腺素释出增多,而对心脏产生不良变时(chronotropic)和肌力(inotropic)作用。

如快速心律失常(包括窦性心动过速)的血压,未能为α-阻滞剂所充分控制,则可口服普萘洛尔β-阻滞,剂量为 10~40 mg,每日 4 次。但β-阻滞不可在α-阻滞前实施。扩血管性 $\beta_2$-肾上腺素能受体阻滞后,儿茶酚胺仍能作用于缩血管性 $\alpha_1$-受体,可因缩血管作用失去抗衡而使血压急剧增高。β-阻滞对以分泌肾上腺素为主的肿瘤可能特别适用。除普萘洛尔外,还有选择性更强的 $\beta_2$-拮抗剂阿替洛尔(atenolol)(50~100 mg/d)或美托洛尔(metoprolol)(50~200 mg/d);或α/β-联合拮抗剂拉贝洛尔(labetalol),亦可备选,有些专家认为比普萘洛尔更好。β-阻滞剂禁忌的病人,可以利多卡因或胺碘酮治疗快速心律失常。

如α-和β-肾上腺素能拮抗剂联合治疗仍未完全奏效,可加用酪氨酸羟化酶抑制剂α-甲对酪氨酸(特别是对已不能切除的广泛性恶性嗜铬细胞瘤病人),口服量0.25~0.1 g 每日 4 次。副作用有镇静、疲困、焦虑、腹泻及锥体外系反应等。

严重高血压危象的当即处理是静脉注射硝普盐(nitroprusside),应可收效。静脉注射非选择性 $\alpha_1/\alpha_2$ 阻滞剂酚妥拉明(phentolamine)(剂团量 1~2 mg,以后增量,或持续输注)亦有效验。如升压反应伴有心动过速,α/β-肾上腺素能联合拮抗剂拉贝洛尔(静脉注射增幅 5 mg)亦可收效。还可应用钙通道阻滞剂硝苯地平(nifedipine)(10 mg 嚼碎后舌下含化)。

阿片类(麻醉性镇痛剂)、麻醉拮抗剂(如纳洛酮)、组胺、ACTH、沙拉新(saralasin)、高血糖素或间接拟交感胺类(如苯丙醇胺、酪胺)等药,皆须回避,因为它们都能促使肿瘤释出儿茶酚胺,激起高血压反应。阻止儿茶酚胺再摄取的药物如三环抗抑郁剂(地昔帕明等)、可卡因、胍乙啶等,可使高血压加剧。由于β-肾上腺素能拮抗剂阻断扩血管性 $\beta_2$-受体,α缩血管作用失去抗衡,故可因循环中儿茶酚胺而使血压剧增,除非此前已作α-阻滞。多巴胺能拮抗剂(如甲氧氯普胺〈metoclopramide〉或舒必利〈sulpiride〉)亦可引起高血压。以上药物皆须禁用。

## 手术和围手术期处理

尸检资料证明:即使是临床未想到的嗜铬细胞瘤,亦可致人死亡。嗜铬细胞瘤至少 90% 为良性,而手术切除则可治愈,但也有约 25% 病例仍留有程度较轻的高血压。术后 1~2 周,由尿儿茶酚胺测定,可能发现残余肿瘤。嗜铬细胞瘤切除的手术死亡率,不应超逾 2%~3%。手术后患者至少要随访 10 年,因为少数病人(约 5%)的肿瘤可能晚期复发。血压较高,儿茶酚胺和代谢物排出较多,复发或多次手术切除,以及麻醉时间长的病例,手术后发生并发症的较多。恶性嗜铬细胞瘤的病程经过个体差异虽大,但长期生存率 50% 皆在 5 年以下。

现有几种手术方式,当视嗜铬细胞瘤的具体情况而定,手术医生的经验至关重要。腹腔镜肾上腺切除术(laparoscopic adrenaletomy)近年来应用日多,可使术后恢复更快。嗜铬细胞瘤匿居的肾上腺,一般皆应完全切除,但切除两侧嗜铬细胞瘤时,可能要在一侧肾上腺保留一片皮质,以免发生类固醇依赖性。麻醉处理须视麻醉剂而定,所用药物应不会促使儿茶酚胺释出,或使儿茶酚胺致心律失常作用更为加剧。静脉注射葡萄糖(5% 葡萄糖液或其盐水),以防低血糖,这是肿瘤切除后常见的。高血压高峰可能出现在麻醉诱导期、插管、肿瘤触扪和肿瘤静脉结扎时。如手术中出现低血压,初期处理应输注盐水以扩增血管内容量。只有血浆容积增至正常时,才可输注去甲肾上腺素。

如在手术中出现血压高峰,常以硝普钠(nitroprusside)静脉注射。或以酚妥拉明($\alpha_1$-及 $\alpha_2$-拮抗剂)静脉注射进行α阻滞,始量 1 mg,用于静脉输注。钙通道拮抗剂尼卡地平(nicardipine)亦有选用。

手术后可能发生的几个问题是:

1. 低血压。最常见的原因是血容量不足,故输注盐

水可能收效。为此可能需输注液量数升，常在中心静脉监护下进行。待液量恢复后，如有必要即可输注去甲肾上腺素。

2. 高血压。嗜铬细胞瘤完全切除后，血浆儿茶酚胺水平仍可保持增高数日。甚至手术2周后，约1/4病人尚有高血压。此时的鉴别诊断应考虑残余肿瘤未被切除，特发性高血压，原有高血压损害肾脏所致继发性高血压。肿瘤切除后至少1~2周，再留尿测定儿茶酚胺，当可澄清。
3. 低血糖。儿茶酚胺过多纠正后，胰岛素释出可能增多，效应器对胰岛素的应答增强，因而发生低血糖。低血糖还可能酷似顽固性低血压。手术期间和手术直后输注葡萄糖(5%葡萄糖液或葡萄糖盐水)有效。

### 恶性嗜铬细胞瘤

虽然大多数嗜铬细胞瘤都有完整包膜，局限性生长，但仍有约5%~10%为恶性。根据肿瘤向周邻组织的侵袭或远处转移的生物学表现而诊断为恶性。肾上腺外肿瘤比原发于肾上腺的肿瘤更易转移。恶性肿瘤生物合成儿茶酚胺尤易发生紊乱，而有相当数量的DOPA及多巴胺(代谢为高香草酸而能由尿中检出)排出。故嗜酪细胞瘤病人血浆DOPA增高提示恶性。血浆去甲肾上腺素或嗜铬粒蛋白A极度增高，可能提示恶性嗜铬细胞瘤，以后可由反复测定嗜铬粒蛋白A的方法，追查肿瘤对治疗的反应。

恶性嗜铬细胞瘤病人，儿茶酚胺过多症候的处理仍以酚苄明及普萘洛尔的α-和β-肾上腺素能阻滞为主要疗法。如儿茶酚胺影响未能控制，酪氨酸羟化酶抑制剂α-甲对酪氨酸可能收效，剂量为0.25~1.0 g每日4次。

转移瘤常生长甚慢，恶性嗜铬细胞瘤的自然历程不一，5年生存率不到50%。转移常见部位为腹膜后、骨、淋巴结和肝。定期手术切除减少瘤负荷(surgical debulking)可能有助于症状控制。化学治疗一般令人失望，但很多病人在长春新碱(vincristine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)和达卡巴嗪(dacarbazine)联合治疗下，收效甚佳。嗜铬细胞瘤对放射虽不是特别敏感，但其骨转移瘤放疗仍有一定疗效。大剂量(累计量约500 mCi)放疗加[$^{125}$I]-MIBG静脉注射的联合疗法仍为实验性，但在某些病人中已显示疗效不凡。

## 病态儿茶酚胺缺乏

即使两侧肾上腺俱失，也很少出现儿茶酚胺缺乏状态。接受胰岛素的糖尿病病人，对低血糖的抗衡回应(counterregulatory response)涉及肾上腺素作用和高血糖素激起的肝糖原分解。但伴有自主神经病的糖尿病患者，低血糖时肾上腺素释出缺乏，高血糖素应答不足，通常对低血糖应有的抗衡回应障碍，故低血糖存在时间延长。

曾有数例似为多巴胺β-羟化酶先天性缺乏的报道，患者血液、尿和脑脊液中去甲肾上腺素和肾上腺素含量大为减少或不能检出。这种持续终生的病变，初期表现为严重直立性低血压、睑下垂、鼻塞、关节过伸和逆向射精。根据重度直立性低血压、血浆去甲肾上腺素/多巴胺之比<1和血浆多巴胺β-羟化酶活性未能检出等征作出诊断。这些人在交感肾上腺激活期间，交感神经传出冲动增加，但交感轴突释出的是前体物多巴胺而非去甲肾上腺素，可能伴有低血压。

## 意外发现的肾上腺肿块(“偶遇瘤”)

所有腹部CT扫描中约2%、尸检统计约9%有肾上腺轻微改变发现。这些损害很少须作进一步检查。

CT和MRI上所见肾上腺肿物，偶亦具备足够特征而能作出肯定诊断，肾上腺髓脂瘤(adrenal myelolipoma)即其一例，即在功能正常的肾上腺中，有骨髓成分的良性聚积，CT或MRI上可见典型脂密度影像；此瘤无需治疗。

如肾上腺肿物直径>4 cm，则患癌的概率增加(特别是肾上腺皮质癌)，这样的肿物应予切除，除非CT或MRI表现显然为良性征象(如髓脂瘤)。反之，较小的损害不会是肾上腺癌，除非已有肾上腺皮质激素过多的症候出现。意外发现的直径>4 cm的肿块，可作定期CT扫描监护。已知为转移癌的病人，如有肾上腺异常，可能肾上腺亦有转移。近期有过腹部大外伤的人，肾上腺异常可能是出血，假以时日，当能消失。

由于不是所有嗜铬细胞瘤在所有时候都有高血压出现,因此一切意外发现的肾上腺肿物病人,都应留 24 小时尿测定儿茶酚胺代谢物,筛检嗜铬细胞瘤。

产生醛固酮的肾上腺腺瘤,几乎都有高血压,但低钾血症未必都有。筛检原发性醛固酮增多症可以迅速完成,即在门诊清晨取血,测定血浆醛固酮浓度(PAC)与血浆肾素活力(PRA)之比(PAC〈ng/dL〉/PRA〈ng/dL/h〉比值)。PAC/PRC 之比 >20,PAC > 15 ng/dL,筛检试验即为阳性。

虽然明显 Cushing 病都有典型症状和体征,但前临床性 Cushing 病(preclinical Cushing's disease)可能没有皮质醇过多的典型症候。但它们都可以在晚上 11 点时口服地塞米松 1 mg,翌晨 8 点取血测定血清皮质醇进行诊断。如皮质醇 <5 μg/dL 即为正常。

## 推荐阅读


Eisenhoger G, Huynh T-T, Hiroi M, et al. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Rev Endocrine Metab Disord, 2001, 2:297 - 311.
嗜铬细胞瘤生化诊断中,有关儿茶酚胺代谢的各有关酶、代谢通路、酶作用位点和产物的综述。

Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med, 2003, 138:424 - 429.
临床隐性肾上腺肿物的处理原则。本文反映专家组共同意见。

Noshiro T, Shimizu K, Watanabe T, et al. Changes in clinical features and long-term prognosis in patients with pheochromocytoma. Am J Hypertens, 2000, 13:35 - 43.
本文作者主张嗜铬细胞瘤病人手术后随访不能少于 15 年,因为少数病例(约 5%)肿瘤可能发生晚期复发。

Prys-Roberts C. Phaeochromocytoma: Recent progress in its management. Br J Anaesth, 2000, 85:44 - 57.
作者是有经验的麻醉专家,讨论近 30 年来嗜铬细胞瘤处理上的进展。


(**王贤才,郭聚甫** 译;曾汉英,于璐,胡昌明 校)

# 第242章

# 糖尿病

Robert S. Sherwin

## 概说

糖尿病(diabetes mellitus)是以葡萄糖及其他产能物质代谢障碍为特征的慢性病,晚期发生血管(包括大、小血管)和神经并发症。糖尿病包括一组发病机制不同的病变,而以血糖增高为其共同表现。无论病因如何,本病都与一共同激素缺陷有关,即胰岛素(insulin)缺乏,缺乏可以是完全的和部分的,也可能是相对的(就伴随的胰岛素抵抗而言)。胰岛素缺乏在糖尿病有关代谢紊乱中起主要作用,而血糖增高则在糖尿病并发症中扮演关键角色。

1998年,美国疾病控制和预防中心估计约1600万美国人(接近美国人口的6%)符合糖尿病诊断条件,其中约1/3估计是未获诊断的。进入21世纪,发病人数还在增加,现在估计每年新病例已在800 000人以上。在促使美国人就医的最常见原因中,糖尿病位居第四,费用支出约占美国医疗保健费的12%。每年用于这方面的总金额在1000亿美元以上。全世界糖尿病病人数已超过1.35亿,预计到2015年将达到3亿人。遗憾的是糖尿病增长率以发展中国家最高,而在这些国家,正确诊断和治疗都还存在困难。

糖尿病是死亡和早年发病的主要原因,在美国,它也是造成工作年龄段成人失明以及末期肾病和非外伤性截肢的主要原因。糖尿病患者发生心、脑和末梢血管病的风险增加2~7倍,也是造成新生儿发病和死亡的主要因素。从正面来说,近顷资料显示:几乎所有造成体质虚弱的糖尿病并发症(图242-1),都能通过对血糖增高和其他心血管危险因素的前瞻性治疗而得以防范。治疗时机至关重要,临床结局实系于对病变的早期发现和治疗。

## 分类

美国糖尿病协会(ADA)新修订的糖尿病分类,归纳如表242-1。临床糖尿病可分为四大亚类,即(1)1型,主要为β细胞的自身免疫性破坏所致,表现为胰岛素的绝对缺乏;(2)2型特征为胰岛素抵抗(insulinresistance)和相对性胰岛素缺乏;(3)"其他"特异型糖尿病,伴有明确临床病变或综合征;(4)妊娠糖尿病。除了这些临床类别外,还有两情况(糖耐

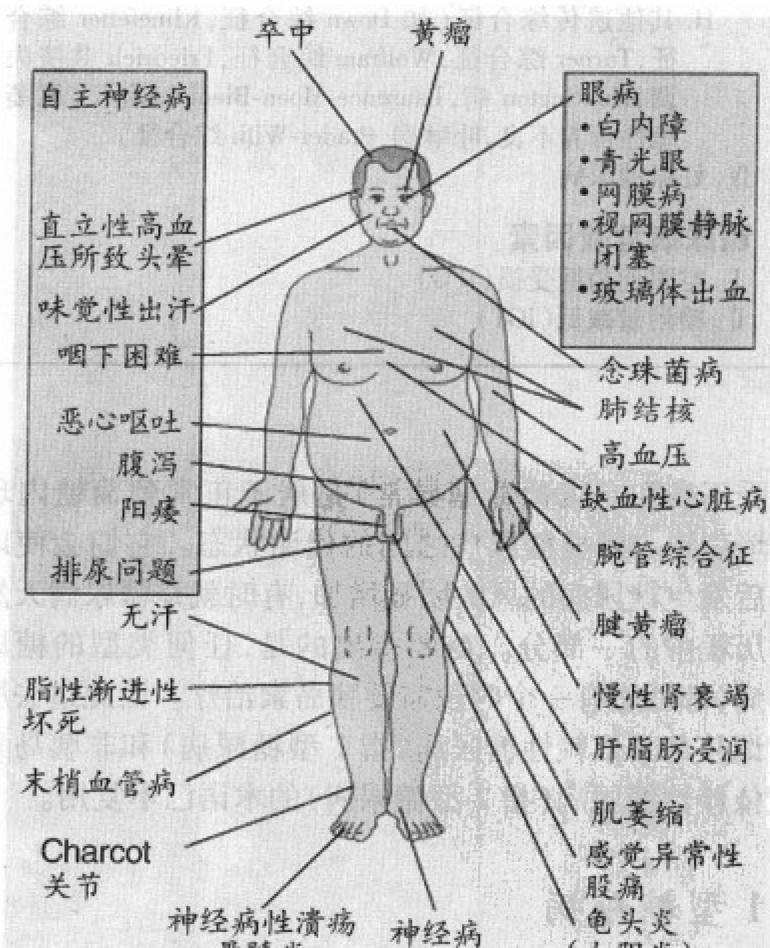



**图242-1** 糖尿病的长期并发症。(由Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby, 2003, 惠允引用。)

**表 242-1**

**糖尿病分类**

**确诊糖尿病**

Ⅰ.1 型糖尿病，前称胰岛素依赖性糖尿病（IDDM）或“幼年型糖尿病”（主要由于 β-细胞破坏，常导致胰岛素绝对缺乏）
  A. 免疫介导性
  B. 特发性

Ⅱ.2 型糖尿病，前称非胰岛素依赖性糖尿病（NIDDM）或“成年型糖尿病”（可从以胰岛素抵抗为主伴有相对性胰岛素缺乏到以分泌缺陷为主伴有胰岛素抵抗）

Ⅲ.其他特异性
  A. β 细胞功能遗传缺陷（如青年成熟型糖尿病〈MODY〉1～6 型和线粒体 DNA 点突变）
  B. 胰岛素作用的遗传缺陷（如 A 型胰岛素抵抗，矮怪病，Rabson-Mendenhall 综合征，脂肪缺乏性糖尿病）
  C. 胰腺外分泌病（如胰腺炎、外伤、胰切除术、肿瘤、囊状纤维化、血色病、胰纤维结石病）
  D. 内分泌病（如肢端肥大症、Cushing 综合征、甲状腺功能亢进、嗜铬细胞瘤、胰高血糖素瘤、生长抑素瘤、醛固酮瘤）
  E. 药物或化学诱导性（如灭鼠优，喷他脒，烟酸，糖皮质激素，甲状腺激素，二氮嗪，β-肾上腺素能激动剂，噻嗪类，苯妥英，α-干扰素）
  F. 感染（如先天性风疹、巨细胞病毒）
  G. 不常见类型的免疫介导性糖尿病（如“僵体”综合征、抗胰岛素受体抗体）
  H. 其他遗传综合征（如 Down 综合征，Klinefelter 综合征，Turner 综合征，Wolfram 综合征，Friedrich 共济失调，Huntington 病，Laurence-Moon-Biedl 综合征，肌萎缩性营养不良，卟啉病，Prader-Willi 综合征）

Ⅳ.妊娠糖尿病

**糖尿病危险因素**

Ⅰ.空腹葡萄糖受损（IFG）

Ⅱ.糖耐量减低（IGT）

受不良和空腹葡萄糖异常）是居于正常葡萄糖内环境稳定与明显糖尿病之间的代谢状态。它们会使以后发生糖尿病的风险明显增加，有时就是糖尿病天然历程中的一部分。需要指出的是，任何类型的糖尿病，都可能有一个时段需要胰岛素治疗。因此过去所谓胰岛素依赖性糖尿病（指 1 型糖尿病）和非胰岛素依赖性糖尿病（指 2 型糖尿病）的术语已不复用。

## 1 型糖尿病

此型患者几无胰岛素分泌功能，须赖外源性胰岛素防止代谢失代偿和死亡。典型情况是：素称健康也不肥胖的儿童或青少年，突然发生糖尿病（即在若干天或数周中发生）；较大年龄组的发病可能较为缓渐。初次检查时，典型病例常显病容，症状明显（如多尿、多饮、多食而体重减轻），并可出现酮症酸中毒。据信 1 型糖尿病有一很长的无症状临床前期，常持续多年，胰 β 细胞即在此期间因自身免疫机制而渐被破坏，此过程受 HLA 和其他遗传及环境因素的影响（图 242-2）。有些病例可因一场急性病而使临床前期迅速过渡到临床期。大多数 1 型糖尿病患者最初都需大剂量胰岛素治疗，使代谢状态恢复正常。但此后可能继以一段所谓蜜月期，持续数周至数月不等，在此期间，胰岛素需用剂量较小，这是由于 β 细胞功能得到部分恢复，急性病时的胰岛素抵抗消除。此后胰岛素分泌功能逐渐丧失（历时数年）。1 型糖尿病为自身免疫病，这从它与特定免疫反应（HLA）基因的关系和针对胰岛细胞及其组分（如胰岛素，谷氨酸脱羧酶）的抗体的存在，也能得到佐证。美国糖尿病中，此型不到 10%。

## 2 型糖尿病

这是最常见的一型糖尿病，90% 以上糖尿病患者皆属此型。患者还保有相当水平的内源性胰岛素分泌功能，但就胰岛素抵抗程度和面对的葡萄糖水平而言，胰岛素水平仍嫌不足。2 型糖尿病患者的生命安危，并非立即系于胰岛素，除在重大躯体应激情况下，也很少发生酮症。虽然如此，这些病人可能仍需胰岛素治疗，控制血糖增高。青少年病例虽发现渐多，但

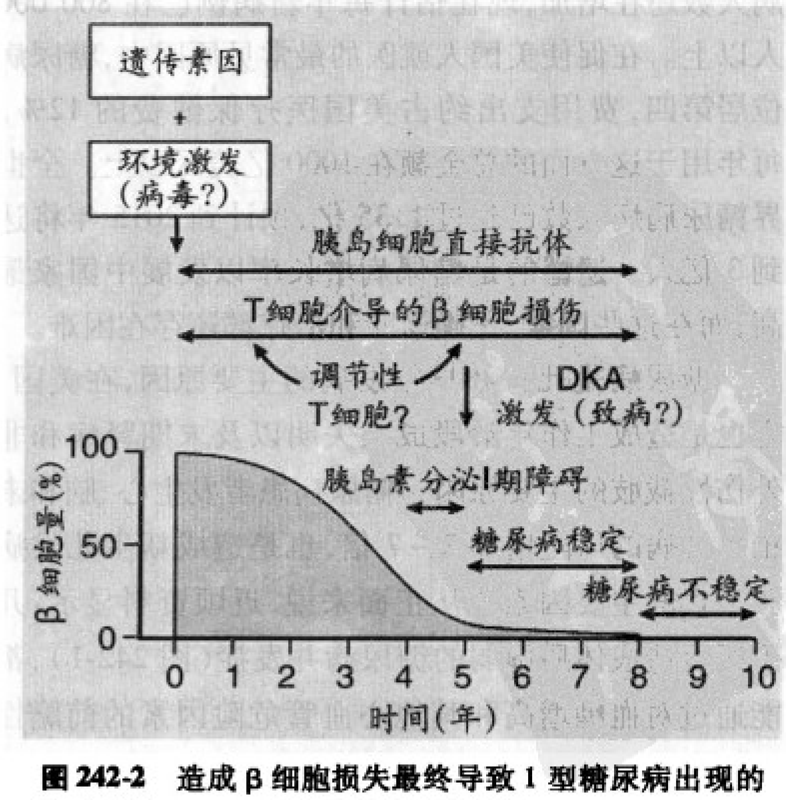



**图 242-2　造成 β 细胞损失最终导致 1 型糖尿病出现的演变过程。DKA＝糖尿病酮症酸中毒。**

2型糖尿病一般在45岁后出现,遗传外显率(genetic penetrance)甚高,但与HLA基因无关,而与肥胖有关。2型糖尿病的临床表现要比1型隐匿得多,糖尿病的典型症状可能很轻(如以疲惫、软弱、头晕、视力模糊或其他非特异性症状为主),也可能忍受多年之后,才来就医。不仅如此,如果血糖增高程度未能引起症状,可能就要等到并发症发生,才会暴露出来。

## 其他特异型糖尿病

包括各种由特定疾病、药物或情况引起的糖尿病综合征(表242-1)。如β-细胞功能或胰岛素作用的遗传性缺陷,胰腺外分泌病,内分泌病,药物和化学物质诱导的糖尿病,感染,以及其他与免疫及遗传综合征有关的糖尿病等。

成年期发病的青年糖尿病(maturity-onset diabetes of the young;MODY)即过去2型糖尿病中的一个亚型,现在通过遗传研究,已有了更为切实的了解。临床所见MODY病人,一般都在青少年期出现,但与经典性2型糖尿病不同,患者通常不胖,诊断时血压和血脂正常。MODY是异质性病变,包括β-细胞功能的几种单基因缺陷,常染色体显性遗传,外显率>80%。现已鉴定到几个遗传位点的突变。最常见的MODY 3型,与肝细胞核因子Ⅰa(HNF-Ⅰa)突变有关,这是在12号染色体上编码的基因转录因子。2型MODY病人都有一基因突变,即为葡萄糖激酶(glucokinase)编码的基因突变,此酶是β-细胞和肝内葡萄糖磷酸化(phosphorylation)的关键酶。现已从不同家族中,鉴定到多种葡萄糖激酶突变,都能干扰葡萄糖信号向β-细胞的转导。其他已报道的MODY形式见表242-2。如有临床表现相似,而发病的遗传基础未详的病人群体出现,即提示有其他形式的MODY存在。严重疾病(如烧伤、外伤、脓毒症)时,可因胰岛素拮抗激素(如儿茶酚胺类,皮质醇等)分泌亢进而发生应激性高血糖。虽然这些人中有些可能潜具糖尿病基础,但这种代谢紊乱常为自限性,因此在激发病变消失前,不能看作糖尿病。还要强调指出的是:虽然多数病人都能按临床表现作出分类,但也有少数病人难以区别,因为他们表现的是1、2型糖尿病都有的征象,这些人一般都不胖,胰岛素分泌功能减低,但尚未达到很易发生酮症的程度。很多人开始口服药即可收效,但随着时间的推移,最终几乎都需胰岛素治疗。有些人似乎是发展缓慢的1型糖尿病,有些则难以分类。

## 妊娠糖尿病

**妊娠糖尿病**(gestational diabetes meuitos)是指妇女在妊娠期间出现或初次发现的葡萄糖耐受障碍。但孕前已知即有糖尿病的妇女,不能认为是妊娠糖尿病。通常是在妊娠中、末3月出现,此时与妊娠相关的胰岛素拮抗激素的分泌亦达高峰。分娩后,葡萄糖耐受一般(不是一概)都会恢复正常。但有过GDM的妇女中,近半数将在5~10年内发生2型糖尿病。妊娠有时亦可诱发1型糖尿病。总体来说,美国孕妇中约4%发生妊娠糖尿病,每年约为135 000例;在高危群体中发病率可能高达14%。虽然她们一般都只有轻度无症状性血糖增高,但仍须严加治疗,以防高血糖对胎儿造成的发病率和死亡率。故常需动用胰岛素。

## 葡萄糖耐受不良和空腹血糖异常

这些术语是指葡萄糖水平高于正常,但尚未达糖尿病诊断水平的情况。二者都可使心血管病发生风险增高,但尚不致引起糖尿病有关的典型症状及微血管和神经病性并发症。不过他们中间也有些(约

**表242-2**

**成年期发病的青年糖尿病(MODY)已知β细胞遗传性功能缺陷的分类**

| MODY | 染色体 | 基因缺陷产物 | 分子缺陷 | 最常用治疗 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 20q | HNF-4α | β细胞量,胰岛素分泌 | OHA,胰岛素 |
| 2 | 7p | 葡萄糖激酶 | 葡萄糖磷酸化 | 饮食和运动 |
| 3 | 12q | HNF-1α | β细胞量,胰岛素分泌 | OHA,胰岛素 |
| 4 | 13q | IPF-1(PDX-1) | β细胞发育和功能 | OHA,胰岛素 |
| 5 | 17cen-q | HNF-1β | β细胞量,胰岛素分泌 | 胰岛素 |
| 6 | 2q | Neuro D1(BETA 2) | β细胞发育和功能 | 胰岛素 |

HNF=肝细胞核因子;IPF=胰岛素启动因子;Neuro D1=神经性分化因子1;OHA=口服降糖药。

仿Fajans SS,Bell GI,Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med,2001,345:971-980.

25% ~30%)最终发生2型糖尿病。

## 诊断和筛查

如有多尿、多饮及体重减轻等典型症状，则诊断一般是昭然若揭的。此时要做的，不过是静脉取血，随机测定血浆葡萄糖量( >200 mg/dL)。进一步诊断检查已无必要，徒使治疗推延。糖尿虽高度提示糖尿病，但尿糖试验切不可专作此用，肾脏葡萄糖阈低，可以产生类似临床征象。如疑为糖尿病，但未能为随机血糖测定所证实，应再加作诊断试验。

最方便的是8小时(过夜)空腹血浆葡萄糖测定，如空腹血糖等于或高于126 mg/dL，至少两次分别测定结果如此，即可确定诊断。还可作75 g的口服葡萄糖耐量试验(oGTT)，此试验应在禁食一夜后进行，葡萄糖负荷为无水葡萄糖75 g溶于水中；服后2小时葡萄糖水平≥200 mg/dL即可确诊糖尿病。这里有一点要引起注意，即虽然oGTT能在最早期检出糖尿病，但此试验须在控制情况下进行，以确保准确无误。可能影响oGTT的非特异性常见因素有：(1)连续3日糖类摄入受限( <150 g)；(2)卧床休息(数日)或极少活动(数周)；(3)内或外科应激情况；(4)药物(如噻嗪类、β-阻滞剂、糖皮质激素，苯妥英钠等)；(5)吸烟；(6)对反复针刺(抽取血样)心怀忧恐。因此急病患者不要作oGTT，拟作oGTT的病人，最好停止吸烟，试验前至少3日内，膳食中糖类摄入不加限制。目前美国糖尿病协会(ADA)诊断糖尿病的条件摘录如下，如无确切无疑的血糖增高及急性代谢失代偿，各条都应在分开场合，复查核实：

1. 典型糖尿病症状(多尿，多饮，原因不明性消瘦)加随机测得的葡萄糖浓度≥200 mg/dL (≥11.1 mmol/L)，或
2. 空腹(≥8小时)血浆葡萄糖浓度≥126 mg/dL (≥7.0 mmol/L)，或
3. 75 g oGTT时，服糖2小时后葡萄糖浓度≥200 mg/dL(≥11.1 mmol/L)

近年来对两种糖尿病“风险类别”即“空腹血糖受损”(impaired fasting glucose;IFG)和“糖耐量减低”(impaired glucose tolerance;IGT)强调日甚。因为这两种情况发生糖尿病和以后发生血管病的风险都会增加，因此一切IFG和IGT病人都应作膳食和运动治疗，并应每年筛查糖尿病进展情况。近来NIH资助的糖尿病预防研究以及来自芬兰和中国的报告都证明：只要对生活方式稍作调整，就能使IGT病人中2型糖尿病发生率大为减低。前已指出，空腹葡萄糖水平≥126 mg/dL，可以诊断糖尿病，但空腹葡萄糖浓度109 mg/dL(而非126 mg/dL)已被定为正常上限。选定这个水平，虽是人为的，但亦有其来由，即它已接近这样的关键水平，超逾此限，胰岛素应答葡萄糖静注的急性期分泌反应将受抑制。更重要的是，空腹葡萄糖水平 >109 mg/dL，发生糖尿病的风险也会增加。空腹血糖在110 ~ 125 mg/dL时已被列为IGT(表242-3)。由于IFG病人饭后血糖可能极高，因此所有这样的人都应作75 g oGTT，排除糖尿病。75 g oGTT时，服糖后2小时如血糖浓度≥200 mg/dL，即可诊断糖尿病，如在140 ~ 199 mg/dL间，则被认为是IGT。IFG、IGT和明显糖尿病的诊断归纳如表242-3。

由于很多2型糖尿病患者在症状发现前数年已有该病，因此ADA建议高危者每3年应以空腹血糖测定筛检一次(表242-4)。

### 妊娠糖尿病

由于血糖轻度增高对胎儿发育可能亦有不利影响，因此妊娠期间应作严格筛查。属于妊娠糖尿病临床高风险的妇女(GDM个人史，肥胖，糖尿，或有强烈糖尿病家族史)，怀孕后应尽快进行筛查，如有可能，这些人最好在怀孕前就作筛查。***所有孕妇***都应在妊娠24 ~28周作糖尿病筛查，除非是符合以下所有各条临床特征的最低风险类妇女：

- 年龄<25岁
- 妊娠前体重正常
- 属于GDM低风险种群(如欧洲人)
- 一级亲属中无已知糖尿病患者
- 无葡萄糖耐量失常史
- 无产科转归不良史

孕妇偶然测得的血糖水平≥200 mg/dL，或空腹血糖肯定≥126 mg/dL，已被确认GDM，即无需再作葡萄糖激发试验。如无明显血糖增高，应在妊娠24 ~28周作筛查性1小时50 g oGTT。如空腹血糖≥105 mg/dL，或服糖1小时后≥140 mg/dL，应作诊断性100 g oGTT。如两次以上测得值都等于或大于正常上限：空腹95 mg/dL；1小时，180 mg/dL；2小时，155 mg/dL；3小时，140 mg/dL，即可诊断妊娠糖尿病。为简便计，直接作100 g诊断性oGTT也是可以的。

## 流行病学

### 1 型糖尿病

1 型糖尿病的发生率比较准确,因为患者肯定都会发生症状。估计美国发生率约 0.3% ~0.4%。芬兰、斯堪的那维亚地区、苏格兰和撒丁岛等地较多,其次为南欧和中东,亚洲国家皆少见。过去半个世纪以来,年发生率似在增长,提示有某种尚未鉴定的环境因素介入。居住在同一地理环境中的不同种族,发生率可有很大不同,对此最可能的解释是易感性(susceptibility)上的遗传差异。

近来发现 1 型糖尿病有一段漫长的临床前期,也为本病的某些流行病学特征带来了新的考虑。冬季发生率高和与特定病毒流行的关系,可能部分是由于 β 细胞功能已属边缘性的人,又因疾病影响而发生了胰岛素抵抗。同样,常在青春期出现,可能也与胰岛素抵抗的出现有关,正常青春期即伴有胰岛素性葡萄糖代谢障碍。追索胰岛素自身免疫的新技术,促使人们对 1 型糖尿病初见年龄重新作出评估。虽然按年龄统计的发生率,从婴儿到青春期是在不断增加,以后下降的,但在几十年中,发生率似一直保持在低水平。约 30% 病人是在 20 岁后发病的。这些人的临床症候发展较慢,针对胰岛素的抗体效价可能较低,HLA 型可能也不同于年龄较轻的类似病人。因此很多人最初都被误诊为 2 型糖尿病。

### 2 型糖尿病

由于对无症状糖尿病患者的系统性筛检,只限于较小的群体,因此发生率的估计准确性较差。美国发生率至少是 6%,50 岁以上的人,发生率增至 10% ~15%;估计约 1/3 病例未获诊断。2 型糖尿病在美洲土著人、墨西哥后裔和黑人中发生率比欧洲血统的人高,而且发病年龄较早。各地 2 型糖尿病发生率也不尽同,亚洲印度人、波利尼西亚人/密克罗尼西亚人和拉丁美洲人发生较多。值得注意的是,非洲黑人、澳洲土人、亚洲人和大西洋岛民移居西方后,发生亦多。据认为是由于未能在代谢上适应西方化的活动方式,即活动减少而热量摄入增多。

**表 242-3**

**空腹血糖受损、糖耐量减低和糖尿病的诊断分类***

| | 2 小时(75 g)oGTT 结果 | | |
|---|---|---|---|
| | <140 mg/dL | 140 ~ 199 mg/dL | >200 mg/dL |
| 空腹血浆葡萄糖 | | | |
| <110 mg/dL | 正常 | IGT | DM |
| 110 ~ 125 mg/dL | IFG | IGT 及 IFG | DM |
| ≥126 mg/dL | DM | DM | DM |

*根据空腹血糖水平和 2 小时 75 g 口服糖耐量试验的联合结果分类。注意在临床适当情况下,随机血糖水平确已 ≥200 mg/dL,即可诊断糖尿病,无需再作进一步检查。

DM = 糖尿病,IFG = 空腹血糖受损;IGT = 糖耐量减低;oGTT = 口服糖耐量试验。

**表 242-4**

**无症状者糖尿病筛查条件***

1. 所有 45 岁以上的人,都应考虑糖尿病试验,如结果正常,以后 3 年复查 1 次
2. 有以下情况的人,应考虑放低试验年龄,或测试更频:
   · 肥胖(体重超过标准体重 120%,或体重指数 >27)
   · 一级亲属中有糖尿病
   · 高危种群成员(如黑人,拉美人,美洲土人,亚裔美国人,大西洋岛民)
   · 曾分娩婴儿 >9 磅,或曾诊断妊娠糖尿病
   · 有系统性高血压(血压 >140/90)
   · 高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平 <35 mg/dL,或甘油三酯水平 >250 mg/dL
   · 过去检查曾发现糖耐量减低(IGT)或空腹血糖受损(IFG)

*可用空腹血糖(FPG)或口服糖耐量试验(oGTT)诊断糖尿病。FPG 简便易行,费用低廉,病人乐于接受,大多数情况下都以此测试为宜。

由糖尿病诊断和分类专家委员会报告,Diabetes Care 2000;23(Suppl 1):S4 - S19.

虽然对大多数类型的 2 型糖尿病来说,与其相关的特异性遗传改变何在,所知甚少,但促使 疾病出现的个人因素则已充分明确。年龄增长、体力活动减少特别是肥胖,可使有此遗传易感性的人病情更易表现出来。肥胖的程度和持续时间,也能使糖尿病的发生风险增加。腰-髋之比较高(即向心性或上身肥胖)的人,在以后岁月中发生糖尿病的风险要高出很多。家族史也很重要,父母或同胞手足有糖尿病的人,2 型糖尿病发生亦多。同卵双胎中同病率接近 100%,发病年龄也相似。

### 空腹血糖受损和糖耐量减低

这两种诊断分类发生情况尚未见到确切统计数字。美国估计约 1000 ~ 1200 万人空腹血糖水平受损(IFG),约 2000 万人糖耐量减低(IGT)。诊断常有重合,约 37% IFG 病人伴有 IGT,约 74% IGT 病人伴有 IFG。由于二者性质隐匿,因此发展为明显糖尿病的

具体数字很难确定，目前估计二者各为每年 5% ~ 8%，两种情况都有的人，发展数字更高。一般说来，IGT 和 IFG 对今后发展为糖尿病的预测作用是相似的，而 IGT 还是心血管并发症的另一独立危险因素。

## 病理生理

### 胰岛素的分泌和作用

人类胰岛素编码的基因在 11 号染色体短臂。胰岛素最初是作为一条很大的单链多肽即胰岛素原（proinsulin），在胰腺 β 细胞中合成的，它是由 86 个氨基酸构成的单链多肽。以后胰岛素原裂解，脱去连接链（C 肽），即出现较小的双链胰岛素分子（由 51 个氨基酸残基构成）。胰岛素和 C 肽都封装在有膜包围的储存颗粒中，刺激胰岛素分泌时，排出等摩尔量的胰岛素和 C 肽，还有少量未包覆的胰岛素原，进入门脉循环。胰岛素在肝中首次通过时即被大量代谢，而 C 肽则否，它不被肝代谢，因此 C 肽浓度更能准确反映内源性胰岛素分泌情况。葡萄糖浓度是胰岛素分泌的关键调节剂。但葡萄糖要激起胰岛分泌，首先须由 GLUT 2 蛋白送入 β 细胞，经葡萄糖激酶磷酸化，并被代谢。直接激发机制所知甚少，可能涉及信号转导通路（signal transduction pathways）的激活，三磷酸腺苷（ATP）敏感性钾通道关闭和钙进入 β 细胞。正常情况下，只要血糖稍高于空腹水平，β 细胞即分泌胰岛素，开始是释出储存备用的胰岛素，以后则是新合成的胰岛素。分泌反应程度决定于葡萄糖量和进入方式。经口摄入时因尚伴有肠肽的释出（如高血糖素样肽 Ⅰ、胃抑制性多肽），故产生的胰岛素水平高于静脉注射时。其他促胰岛素分泌物还有氨基酸（如亮氨酸），迷走神经刺激，磺酰脲类（sulfonylureas），瑞格列奈（repaglinide），那格列奈（nateglinide）等（见后文）。胰岛素一旦进入门脉血流，肝即首当其冲，为其第一靶器官。肝脏有效去除并予降解的胰岛素量约为 50%。经此摄取后，门静脉中的胰岛素浓度经常保持为末梢循环中 2 ~ 4 倍以上。这点在胰岛素治疗上是有临床意义的；胰 β 细胞分泌的胰岛素直接进入门脉循环，而在末梢部位应用的胰岛素不会使门脉中胰岛素水平增高，因此引起的肝效应也较差。

胰岛素第一次流过血管区间时即可作用于效应组织，到达靶组织（主要是肝，肌肉，脂肪等）后，即与其特异受体结合。胰岛素受体是一种异二聚体（heterodimer），有两个以二硫键相连的 α-和 β-链。α-亚单位在细胞外表面，是胰岛素结合处。β-亚单位跨膜，其胞质面的丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基能被磷酸化。β 亚单位的固有蛋白酪氨酸激酶活性，是发挥胰岛素受体功能所必需的。受体快速自体磷酸化（autophosphorylation）和细胞底物（如胰岛素受体底物 1 和 2）的酪氨酸磷酸化，则是胰岛素作用的早期重要步骤。由此激起的一系列磷酸化和去磷酸化反应，最终产生胰岛素对其敏感组织（肝、肌肉和脂肪）的效应。胰岛素还使多种受体后信号转导途径活化，包括 PI3（磷脂酰肌醇 3′）激酶的活化，此酶对葡萄糖运载蛋白（GLUT 4）向细胞表面转移以利葡萄糖的摄取似有关键作用。

还有很多激素如胰高血糖素（胰升糖素）、生长激素、儿茶酚胺、皮质醇等，是对抗胰岛素代谢作用的，称为反调节激素（counter-regulatory hormones），其中胰高血糖素在糖尿病综合征的发生中起到重要作用，其次是生长激素。胰高血糖素是胰 α 细胞在有低血糖、氨基酸和自主神经系统活化时分泌的，主要作用于肝，通过环磷酸腺苷依赖性机制，促使糖原分解、葡萄糖异生和生酮。正常情况下，血糖增高对其有抑制作用，但 1 型和 2 型糖尿病时，尽管血糖增高，升血糖素仍绝对或相对增加。垂体前叶分泌的生长激素在 1 型糖尿病时亦不适当地增高，意在（至少部分如此）抗衡胰岛素缺乏时 1 型胰岛素样生长因子生成的缺陷。生长因子的主要代谢作用是在外周组织，在此促使脂肪分解，抑制葡萄糖消耗。1 型糖尿病患者门静脉血中胰岛素水平减低，生长激素也能刺激肝内葡萄糖生成。

### 胰岛素对代谢的影响

胰岛素缺乏，无论是相对还是绝对性，都在糖尿病的病理生理中起核心作用。胰岛素缺乏的影响，从胰岛素在人体能量稳态平衡中的正常作用表现最为充分。

#### 空腹状态

经过一夜停食，胰岛素处于基础性低水平，外周胰岛素敏感组织（肌肉和脂肪）对葡萄糖的摄取减少。此时对葡萄糖的摄取大多是在非胰岛素敏感组织，主要是脑，因为它不能利用游离脂肪酸，因此对葡

萄糖的依赖性极大,以进行氧化代谢。保持血糖稳定,须由肝脏释出葡萄糖,肾脏亦有此作用,但程度较差,释放速率7~10 g/h[约2 mg/(kg·min)],与组织消耗相当。肝内过程涉及糖原分解(glycogenolysis)和葡萄糖异生(gluconeogenesis),二者都有明显作用,故皆有重要作用,而这种作用的发挥,又有赖于门脉循环中胰岛素和胰高血糖素的平衡。胰岛素水平减低时,糖原合成减少,故以胰高血糖素的糖原分解作用为主。胰升糖素也能促使葡萄糖异生,而胰岛素水平低下则促使葡萄糖前体(氨基酸、乳酸、丙酮酸、甘油)和能量物质(游离脂肪酸)在外周的运用,以利葡萄糖异生。

## 进食状态

摄入大量葡萄糖负荷,激发多种稳定机制,以减轻葡萄糖波动,而使血糖恢复正常。这些机制包括:(1)抑制内源性葡萄糖生成;(2)促使肝脏对葡萄糖的摄取;(3)促使外周组织(主要是肌肉)对葡萄糖的摄取。这些都有赖于胰岛素的作用。因进食而增加的胰岛素,在肝内迅速抑制葡萄糖的生成,吃进的葡萄糖,至少30%是通过糖原合成和储存在肝内直接处理,与此同时,肝内甘油三酯的合成也会增加。在外周组织中,胰岛素促使葡萄糖跨越脂肪和肌肉组织的质膜(plasmalemma),是由于葡萄糖运载蛋白(即GLUT 4)自胞液向质膜的转移和补充。在肌肉,葡萄糖可用于糖原合成,亦可进行氧化和非氧化代谢。在脂肪组织中,葡萄糖是用于生成α-甘油磷酸,游离脂肪酸酯化生成甘油三酯,即需此物。

吃进大量葡萄糖的情况,不能代表通常进餐时的糖摄入情况。如糖类摄入和由此产生的胰岛素分泌反应都很小,则保持体内葡萄糖稳定,主要是由肝内葡萄糖生成的减少来达到,而非葡萄糖摄取的增加,因为在胰岛素分泌改变很小的情况下,葡萄糖生成比葡萄糖摄取反应要敏感得多。混合膳食时胰岛素释出的增加也能促使蛋白和脂肪的储存。由于空腹时肌肉处于负氮平衡,肌肉补充氮须赖蛋白摄入时对氨基酸的净摄取。胰岛素在肌肉中促成正氮平衡,是通过对蛋白分解的抑制,其次亦与其促使新蛋白的合成有关,但这方面的作用比前者为小。同样,在脂肪组织中,胰岛素的作用是刺激脂蛋白脂酶,促使甘油三酯的掺入,而对激素敏感的脂酶活性则是减低的,储存的甘油三酯即由此酶水解。胰岛素在脂肪组织中的净效应是促使甘油三酯的合成和储存。

## 糖尿病的代谢缺陷

1型和2型糖尿病患者空腹血糖增高并都伴有肝内葡萄糖生成的不适当增加,1型糖尿病患者由于门脉胰岛素绝对缺乏,故肝内葡萄糖生成更多。不仅如此,糖尿病时全身葡萄糖摄取一般都是增加的,主要由于血糖增高的质量作用(mass action)。因此糖尿病时空腹血糖增高,肝脏实起决定作用。2型糖尿病患者葡萄糖生成增多,主要是由于葡萄糖异生的加速。α细胞失去胰岛素的限制作用,使得门脉中胰高血糖素相对增加,从而也使肝内糖原底物的摄取和向葡萄糖的转化增多。胰岛素缺乏也使生长激素分泌增多,这也促使葡萄糖生成更为增加。在胰岛素完全缺失的极端情况下,各种反调节激素的大量释出,葡萄糖异生更为增加,而葡萄糖的代偿性利用增多则受阻滞,故临床出现血糖严重增高和尿糖大为增多的现象(图242-3)。

糖尿病还表现为饭后血糖明显增高。2型糖尿病时,胰岛素分泌迟延和肝脏胰岛素抵抗的联合作用,使肝脏葡萄糖生成抑制和以糖原形式储存葡萄糖的能力都受到影响。故血糖增高,即使最终胰岛素水平已增至非糖尿病患者之上(就葡萄糖水平而言,胰岛素分泌仍相对缺乏),因为胰岛素抵抗已使肌肉清理由肝脏大量释出的葡萄糖并以糖原形式储存于肌

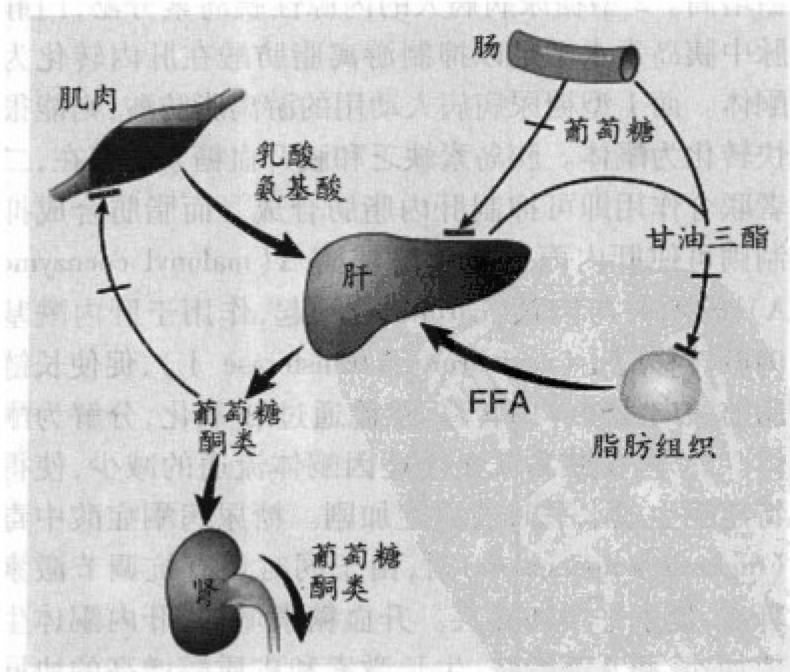



**图242-3** 胰岛素严重缺乏对体内能量代谢的影响。由于胰岛素缺乏,动用葡萄糖异生底物,肌肉和脂肪组织产生酮体,肝脏对葡萄糖和酮的生成加速,胰岛素效应组织对体内产生和来自体外的能量清除受到干扰,其净结果是血糖和血中酮体大为增高,超逾肾脏的清除功能。FFA=游离脂肪酸。

细胞的能力减低。正常情况下，肌肉在感知胰岛素后，葡萄糖-6-磷酸水平就会增高，糖尿病时这种增长大为削弱，说明糖原合成受阻在葡萄糖-6-磷酸形成之前，因此是在葡萄糖转运（通过 GLUT 4）或葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸（通过己糖激酶）的层面上发生的。血糖严重增高病人，胰岛素分泌更少，这些缺陷也更深重。1 型病人最为明显，摄入碳水化合物后，血糖水平居高不下。这些人门静脉中胰岛素水平低，是不能由胰岛素皮下注射而改变的。因此在血糖增高期间，肝脏不能停止葡萄糖生成，不能适当提取葡萄糖并以糖原形式储存。不仅如此，由于胰岛素缺乏，长期胰岛素缺失继发胰岛素抵抗，以及长期血糖增高的毒性效应，外周组织对葡萄糖的摄取也有障碍。由于产生的净效应是对葡萄糖处置能力的重大缺陷，通过肾性糖尿也只能取得部分补偿。

除血糖增高外，由于脂肪储备的动用加速，糖尿病时空腹游离脂酸水平也是增高的。2 型糖尿病病人在胰岛素水平正常甚至增高的情况下，游离脂酸水平亦增高，提示脂肪细胞对胰岛素的抑制脂解作用已产生抵抗。这种抵抗最终导致甘油三酯的动用和向肝与肌肉的不适当沉积，而这些又与各该脏器的胰岛素抵抗有关。

游离脂肪酸虽不直接转化为葡萄糖，但它为肝脏提供能量，支持糖原异生，还能干扰肌肉对葡萄糖的摄取（主要通过对葡萄糖转运的抑制），故亦促使血糖增高。2 型糖尿病病人的内源性胰岛素分泌，门静脉中胰岛素水平足以抑制游离脂肪酸在肝内转化为酮体。而 1 型糖尿病病人动用的游离脂肪酸，则能很快转化为酮体。胰岛素缺乏和胰升血糖素的存在，二者联合作用即可抑制肝内脂肪合成。而脂肪合成抑制则可使肝内丙二酸单酰辅酶 A（malonyl coenzyme A）减少，并与肉碱（carnitine）一起，作用于肝内酰基肉碱转移酶Ⅰ（acylcarnitine transferase Ⅰ），促使长链脂肪酸向线粒体内转移，在此通过 β-氧化，分解为酮体。此外，低胰岛素血症还因酮体流通的减少，使得特定酮生成水平时的酮症加剧。糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis）时，由于同时还有抗调节激素释出，酮水平增加更甚。升血糖素增加，肝内酮体生成加速，而儿茶酚胺、生长激素和皮质醇增高的协同作用则是增加脂肪分解，促使游离脂酸输送入肝（图 242-3）。底物输送增加可极显著，致使氧化通路为之饱和，引起肝脂肪变性（hypatic steatosis）和严重高甘油三酯血症（hypertriglyceridemia）。

除葡萄糖处理失常外，1 型糖尿病病人对吃进的蛋白和脂肪，处理上也有缺陷。在无胰岛素增长的情况下，由于不能促使肌肉对氨基酸的净摄取，故饭后还可发生高氨基酸血症，并可因脂蛋白脂酶活力的减低而发生高甘油三酯血症。因此 1 型糖尿病患者除对葡萄糖耐受不良外，对蛋白和脂肪亦可认为耐受不良。

## 发病机制

1 型糖尿病病人 β 细胞高度衰竭，继发胰岛素抵抗；2 型糖尿病病人胰岛素缺乏程度较轻，而胰岛素作用障碍则更加重。由于总体情况相似，因此两型糖尿病患者很多病理生理特征相同也不足为奇。但是尽管在表型上相似，引起 1 型和 2 型糖尿病的内在发病机制仍极不同。

### 1 型糖尿病

1 型糖尿病是遗传、环境和自身免疫因素相互作用，使产生胰岛素的 β 细胞招致选择性破坏而发生的（图 242-2）。

#### 遗传因素

遗传因素的作用可由同卵双生的同病率（concordance rates）30% ~40%，远高于非同卵双生和一般同胞手足充分看出。但由于同病率尚非 100%，因此考虑环境因素在此病表达中肯定也有重要作用。但是即使同卵双生，T 细胞受体及免疫球蛋白基因也不相同，因此像 1 型糖尿病的自身免疫病，同病率也不会完全相同。

虽然与本病有关的基因，很多仍未鉴定到，但有些是已认识到的。位于 6 号染色体短臂上的 *HLA* 基因显然起主导作用。未受累同胞中，HLA 相同的，发生糖尿病风险为 15% ~20%；如只有一个 HLA 基因相同，发病风险约 5%；如 HLA 都不相同，则发病风险 <1%。特异性 HLA 单倍型是与 1 型糖尿病连锁，90% ~95% 表达 DR3/DR4 Ⅱ类 HLA 分子，而一般群体中为 50% ~60%；表达两个等位基因的 60%，比一般群体高出 10 倍以上。另一Ⅱ类等位基因 HLA-DR2，与本病为负相关性。特异性Ⅱ类 DQ 单倍型（如 DQ8 和 DQ2）与白人易感性关系更为强烈。这种易感性与为Ⅱ类 HLA 分子 DQβ 链编码的等位基因

多态性相关。57号位上天冬氨酸对此病有防护作用,如为中性氨基酸所取代,则发病率大为增加。其他多态性如DQ α-链52号位上精氨酸取代,亦可使风险增加。但是与HLA相关的本病易感性,可能不是任何单一Ⅱ类HLA基因所能决定的,遗传异质性(genetic heterogeneity)是显而易见的。本病与特异性Ⅱ类HLA基因的联系,说明自身免疫过程中涉及$CD4^+$ T细胞,因为把抗原肽向$CD4^+$ T细胞呈送和胸腺中$CD4^+$ T细胞所有组分的选择,这些分子都是至关重要的。有人认为胰岛素启动区中糖尿病易感基因影响胸腺中胰岛素基因表达,从而影响胸腺对胰岛素反应性T细胞的选择。

与1型糖尿病遗传易感性有关的其他基因,还有*IDDM 2*(染色体11 p)和*CTLA-4*(染色体2q),前者是胰岛素基因非编码启动子,可能影响胰岛素基因在胸腺的表达(从而可能影响胸腺对胰岛素反应性T细胞的选择),后者则在T细胞活动和调节中起作用。此外还有很多基因也与此有关,亦可说明此病的多基因性。

### 环境因素

虽然有人提出环境因素如膳食、毒素等为诱发因素,但人们的注意力大多仍集中在病毒上。腮腺炎、柯萨奇病毒和先天性风疹等的流行,都与1型糖尿病的发生率增多有关。曾从一例死于糖尿病性酮症酸中毒儿童的胰腺中,分离到柯萨奇病毒B4,将该病毒接种于小鼠,也能产生此病,从而完全符合Koch的要求。但急性裂解病毒感染引起糖尿病,也许只是个别病例的情况。如果病因涉及病毒,更可能是由于病毒激起的自身免疫反应。有人认为如果一种病毒含有与β细胞蛋白相似的抗原表位(epitope),则感染该病从理论上说就可能使自体耐受性(self-tolerance)消失,激起自身免疫。

### 自身免疫因素

新发1型糖尿病患者中,约80%皆有胰岛细胞抗体。现已发现多种对β细胞组分具特异性的抗体,包括胰岛素、谷氨酸脱羧酶异构体(GAD 65和GAD 67)以及具有酪氨酸磷酸酶样结构域的分泌性颗粒蛋白ICA 512,IA-2等。认为1型糖尿病是一种慢性自身免疫病而有急性临床表现的观点,是由于人们发现在患者的无症状一级亲属中,约3%有作用于胰岛抗原的抗体存在,这些人发生1型糖尿病的风险甚高,虽然临床起病可能迟至多年以后。如有作用于1种以上β细胞抗原(即胰岛素、GAD 65、ICA 512)的自体抗体存在,则发生1型糖尿病的概率>50%,而没有这种自体抗体的亲属,极少发生1型糖尿病。如在青年时期出现抗体,发生临床糖尿病的风险特别高。

但是这些抗体似乎只是β细胞损伤的标志,而非其致伤的病因。β细胞通过凋亡和细胞毒性机制的破坏,可能是由于T细胞和巨噬细胞释出的各种细胞因子或为T细胞直接作用所致。支持这种观点的情况是:1型糖尿病可以通过骨髓细胞由糖尿病患者转移给非糖尿病者受体,而发病后不久死亡的病人,尸检证明单核细胞浸润只限于胰岛(即"胰岛炎"〈insulitis〉),包括$CD8^+$和$CD4^+$ T细胞、巨噬细胞和B细胞。但是随着病变的发展,胰岛的β细胞一般都会完全消失,α细胞、δ细胞和胰多肽细胞等则仍完好,可见自身免疫性改变是高度特异性的。临床诊断时,β细胞量一般约仍保存5%~10%(图242-2)。

T细胞的关键作用,在同卵双生的胰腺移植研究中亦已得到印证。有糖尿病的单卵双生由其遗传学情况相同但无糖尿病的同胞手足接受肾、胰移植,几乎无需进行免疫抑制,但是胰岛很快即有单核细胞选择性入侵,主要是$CD8^+$ T细胞,糖尿病旋亦复发。也就是说,在最初发病几十年后,免疫系统仍能选择性破坏β细胞。有关T细胞的证据,也来自以免疫抑制剂进行的临床试验。像环孢菌素之类药物,就能延缓或防止新近发生的糖尿病的进展,但免疫抑制剂仍须持续应用,以保持疗效。进一步支持T细胞主要作用的资料,还可从自动发生糖尿病的动物模型中得到。NOD小鼠约于生后4周发生胰岛炎和胰岛自体抗体,最终在12~24周龄时发生糖尿病。各种旨在消除T细胞的治疗,可以防止糖尿病。最重要的是,把从糖尿病小鼠供体分离到的T细胞,过继转移(adoptive transter)给免疫失活NOD小鼠,即可迅速发生糖尿病。转移此病,一般都需有$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞,提示二者都是疾病表达所必需的。但由这些致糖尿病性T细胞锁定的特异性β细胞抗原,包括胰岛素和GAD等。它们可能从中作用,还有以下资料支持,即如在生后早期即对NOD小鼠造成对GAD或胰岛素(或由这些分子产生的肽类)的耐受性,就不会发生胰岛炎和糖尿病。而糖尿病的慢性潜在性也提示调节或保护性影响的存在。支持这项观察的是:已从NOD小鼠胰岛中,分离到能保护胰岛免遭免

疫袭击的 T 细胞。以上情况提示:糖尿病的发生快慢和临床表达,可能是由致糖尿病性保护性 T 细胞群的平衡调节的,而使天平向有利于保护性 T 细胞增生的一面倾斜,则是保护性免疫追求的目标。

## 2 型糖尿病

2 型糖尿病时的血糖增高,可能是复杂的遗传因素相互作用所致,而其表达可被环境因素如体重和运动所修饰。2 型糖尿病的血糖增高,缘于尚待阐明的遗传缺陷(同卵双生中同病率接近 100%),起病和病程经过则受环境因素的影响而变异甚大。由于高血糖本身即能削弱胰岛素分泌和作用,游离脂肪酸增高,也有致病作用。到了能检出血糖增高时,几乎所有 2 型病人都会出现胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷。这样的发病顺序,使人很难确定在导致糖尿病的恶性循环中,哪项因素是主导性的(图 242-4)。

### 遗传因素

虽然单基因形式的糖尿病已被检出(如 MODY 1~6型),但绝大多数病例都是多基因性的。2 型糖尿病虽有明显家族性聚集现象,但并不以经典性孟德尔方式分离,说明它是遗传缺陷联合导致的,或者是在环境诱因存在的情况下,同时具备多种易感基因。可能作为多基因型 2 型糖尿病的基因突变,有胰岛素基因编码区、过氧化物酶体增殖子活化受体-γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma;PPAR-γ)、肠脂肪酸结合蛋白 2(FABP 2)、需钙蛋白酶 10(calpain 10)和 β-3-肾上腺素能受体等突变。这些和其他突变都已发现与 2 型糖尿病个别病例集中的情况有关。

### 胰岛素分泌

2 型糖尿病患者的空腹血糖水平一般正常或增高。但如考虑到同时存在的高血糖症,还是相对为低的。随着血糖增高的发展加剧,基础胰岛素水平不再增长,或更下降。胰岛素分泌缺陷一般与空腹血糖增高程度平行,吃进糖类食物后,表现更为明显。最轻型病例,β 细胞缺陷隐匿,主要是失去对葡萄糖的急性(或 1 期)胰岛素分泌反应,以及胰岛素分泌的正常规律性波动。虽然总体上胰岛素分泌反应似仍完整,但从同时存在的胰岛素抵抗来看,这种“正常”反应实际上是不能使葡萄糖耐受性保持正常的。这些人的 β 细胞缺陷是专门针对葡萄糖,其他分泌活动(如对氨基酸)则尚未波及。因此采用混合性食谱时,胰岛素缺乏的表现就不很显著。空腹血糖水平更高的病人,已不能应循环中葡萄糖的增多而提高胰岛素的分泌。这些情况提示:随着病情的进展,缺陷也更加剧。遗憾的是,造成 β 细胞衰竭的病因仍未明了,而且可能是多因素的。

对啮齿动物的研究提示:葡萄糖激发胰岛素分泌的功能丧失后,即继以 β 细胞葡萄糖主要运载蛋白 GLUT 2 的表达减低。在向糖尿病转变期间 GLUT 2 的丧失,还会使葡萄糖激发胰岛素分泌的效能进一步丧失。对长期 2 型糖尿病病人的病理研究证明:胰岛内有淀粉样物沉积,即胰岛淀粉样多肽(“淀粉粒纤维素”,amylin),系 β 细胞合成的肽,随胰岛素分泌。胰岛淀粉样多肽长期分泌过多和伴随的高胰岛素血症,可能促使肽类沉积,历时既久,就可能使 β 细胞功能削弱。近来基因敲除小鼠(gene knockout mice)的实验提示 β 细胞内胰岛素受体信号系统故障,可能与 β 细胞功能失常的发生有关。胰岛素抵抗与分泌的联系,还可从以下情况看到,即 β 细胞内脂肪沉积(血糖增高,胰岛素抵抗及脂肪酸流通增多所致)可使胰岛素分泌更为减少。

### 胰岛素抵抗

除少数例外(如某些黑人病人),2 型糖尿病的特征都是胰岛素作用减弱。提高外周组织中葡萄糖摄取的胰岛素剂量-效应曲线(dose-response curre)右移(反映胰岛素敏感性减低),最大效应减低,特别是在血糖增高较重时。其他胰岛素激发机制如肝内葡萄糖生成和脂解的抑制,也显示对胰岛素敏感性减低。胰岛素抵抗缘何发生,此中机制所知仍少。

早年研究是集中在胰岛素与受体结合的缺陷上。胰岛素受体突变引起的症候即所谓“矮妖综合征”(leprechaunism)①,以生长严重停滞、极度胰岛素抵抗和婴儿早期夭亡等为特征。与胰岛素受体突变有关的其他综合征还有 Rabson-Mendenhall 综合征,患者牙及指(趾)甲亦有改变,松果体增生,“A 型胰岛

---

①leprechaun 是爱尔兰民间传说中身材矮小的小老头,藏有黄金,而天性孤僻。此处“矮妖”并无贬义。

——校者

素抵抗"最常累及有黑棘皮症(acanthosis nigricans)、多囊卵巢(polycystic ovaries)和多毛症(hirsutism)的年轻女性。胰岛素极度抵抗的另一情况是有抗胰岛素受体的抗体存在,临床有黑棘皮症及其他自身免疫现象。

虽然2型糖尿病病人的胰岛素受体鲜有异常,但更远端即"受体后"改变在胰岛素抵抗中影响实更突出。这些缺陷的一个重要内容是肌细胞中GLUT 4向细胞表面转移的功能减低。另外在糖原合成上可能也有缺陷。现在还不能肯定这些缺陷是原发还是继发于葡萄糖代谢紊乱的。胰岛素信号转导的各种遗传改变,可能单独或共同形成同一临床表型。虽然尚无证据表明非肥胖病人的胰岛素抵抗发生机制,不同于与其相当的肥胖糖尿病患者,但伴有肥胖是会使抵抗更为加重的。特别是上身或腹部肥胖,比下身或外周肥胖对胰岛素抵抗与糖尿病的影响更为强烈。现在认为由CT或MRI发现的腹内脏器脂肪可能是关键因素。腹部脂肪细胞的脂解速率更高,对胰岛素的抵抗也高于外周脂肪细胞。由此所致循环中游离脂肪酸水平增高,可使脂肪在肝和肌肉内的沉积增多,胰岛素抵抗加重。细胞内游离脂肪酸似能增加胰岛素抵抗,此中机制复杂,涉及胰岛素信号传导分子的丝氨酸(而非酪氨酸)磷酸化。皮质醇分泌亢进和遗传因素影响体内脂肪分布,也是影响疾病表达的另一遗传因素。

## 脂肪细胞激素和细胞因子

脂肪细胞(adipocytes)曾被认为是惰性脂肪储存细胞,现知它也能产生很多有代谢活性的激素,影响胰岛素敏感性。如作用于下丘脑促使饱食和能量消耗的**消脂素**(瘦素)(leptin),可使葡萄糖代谢加速。脂联素(adiponectin)(Acrp 30)是脂肪细胞的另一激素,循环中脂联素水平与肥胖(adiposity)和胰岛素抵抗程度为反相关。肥胖小鼠应用脂联素,可使循环中胰岛素水平出现暂时下降,此作用与胰岛素无关而与

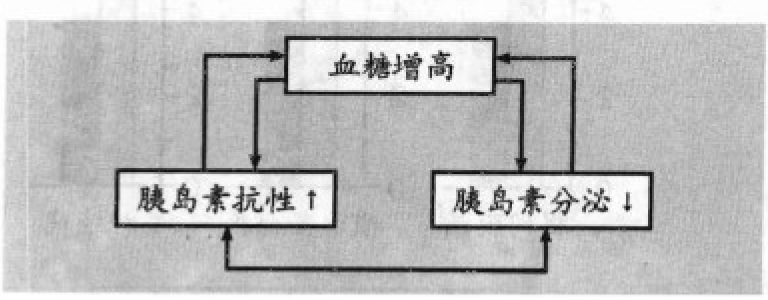



图 242-4 循环中葡萄糖水平增高引起的恶性循环,可使血糖增高愈演愈烈。

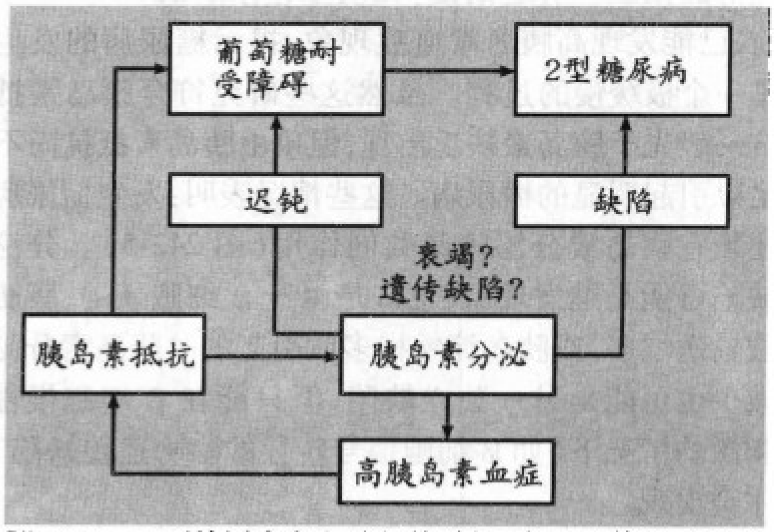



图 242-5 2型糖尿病发生过程的设想:由于遗传影响所致胰岛素抵抗,向心性肥胖,缺乏活动,或以上因素联合作用,经过一定时间,将使β细胞补偿这种缺陷的能力不断丧失。

剂量相关。脂联素还能使肝和肌肉中甘油三酯水平减低而使胰岛素敏感性提高,可能是增加与脂肪酸燃烧和能量消耗有关的分子表达导致的。此外,脂肪组织还是细胞因子(肿瘤坏死因子-α)的丰富来源,现知此物能诱导胰岛素信号分子丝氨酸磷酸化,抑制肌肉葡萄糖代谢。这些和其他由脂肪细胞衍生的因子造成胰岛素抵抗的确切机制仍待明确,但它们在糖尿病的发生机制中可能是有重要作用的。

## 葡萄糖毒性和脂肪毒性

血糖增高本身即可影响β细胞对葡萄糖的回应,增加胰岛素抵抗。矫治葡萄糖毒性(glucotoxicity),就能切断血糖增高的恶性循环(图242-4)。循环中脂类对葡萄糖代谢也有不利影响;游离脂肪酸水平增高可使肝内糖原异生加速,抑制肌肉葡萄糖代谢,并使胰β细胞功能减低。像葡萄糖中毒一样,矫治脂肪毒性(lipotoxicity)也能迅速改善代谢控制,争取更好治疗效果。

## 什么是原发缺陷

现在还不能肯定,胰岛素抵抗或胰岛素分泌缺陷是否就是引起2型糖尿病的原发改变。一旦发生明显糖尿病,就很难解决这个问题,因此人们把注意力集中到高危非糖尿病患者身上。对高发群体如比马印第安人和美籍墨西哥人的研究发现胰岛素抵抗是始发缺陷。从2型糖尿病患者的非糖尿病一级亲属和两位糖尿病父母的糖尿病前期健康子女中,也有类

似情况报道。有趣的是,在发生糖尿病的10~20年前,已能发现高胰岛素血症现象,提示糖尿病的发生是一个极缓慢的过程。虽然这些研究符合胰岛素抵抗一般先于胰岛素缺乏出现,但单由胰岛素抵抗尚不足以引起明显的糖尿病。这些情况表明:发生糖尿病还须有胰岛素分泌障碍共同作用(图242-5)。分泌缺陷可能是继发现象,也许是由于β细胞衰竭、脂肪酸输送增多,或胰岛淀粉样多肽引起的。胰岛素分泌减少也可能是另一独立缺陷,但只能在β细胞慢性刺激的情况下(如β细胞信号转导的隐晦遗传缺陷)才会出现。

这样的发生顺序——内在胰岛素抵抗,继以分泌缺陷——虽很常见,但显然不能搬用于所有2型糖尿病病人。某些MODY病人的功能性葡萄糖激酶基因突变,显然也在证明原发性β细胞缺陷是能造成一种类似表型的。不仅如此,有些2型糖尿病的黑人患者几乎没有胰岛素抵抗表现,而从妊娠糖尿病以后发生2型糖尿病的妇女中,也已发现葡萄糖激发胰岛素分泌功能的削弱。总之,以上证据强烈提示2型糖尿病是不能仅以胰岛素抵抗或任何单项发病机制解释的。

## 糖尿病控制与其并发症的关系

改善血糖控制能否防止或推迟糖尿病患者血管与神经性并发症的发生,争议已达半个世纪以上。为了回答这个问题,美国国立卫生研究院(NIH)推出*糖尿病控制与并发症研究*(DCCT),组织多中心共同进行为期9年的合作研究,包括13~39岁1型糖尿病1441例,随机列入胰岛素强化治疗和常规治疗组。强化组每日注射胰岛素2次以上或用胰岛素泵,自行监测血糖每日至少4次,并与糖尿病医疗队保持密切接触。常规组每日注射胰岛素合剂1次以上(通常2次),监测次数较少,规范教育,随诊次数也较少。治疗目的显然不同:强化组要求饭前血糖水平70~120 mg/dL,饭后<180 mg/dL。糖化血红蛋白(glycohemoglobin)值尽量接近正常。常规组的目的是保持临床情况良好。病人又分为以下两组:(1)一级预防组,糖尿病史1~5年,尚未发现并发症;(2)二级干预组,糖尿病史1~15年,已有轻度非增生性视网膜病。完成试验研究的病例几达99%。

DCCT在整个研究期间,都对两组血糖水平作出明确划分。强化组的糖化血红蛋白(Hb $A_{1c}$)和平均葡萄糖水平都比常规治疗组分别低1.5%~2.0%和60~80 mg/dL。虽然个体差异很大,但大多数强化组病例皆未能使血糖达到正常水平(糖化血红蛋白平均高出正常1.1%,或血糖水平约155 mg/dL)。虽如此,76%一级预防病例在强化治疗下视网膜病的发生得以推迟,而二级干预组中54%视网膜病变仍在发展(图242-6)●,但这种影响要到4年后才会明显。此外,强化治疗还使微清蛋白尿(microalbuminuria)发生风险减低39%,明显蛋白尿减少54%,临床神经病减少60%(与常规治疗组比)。重大心血管事件发生率也较低,但因例次少,未能从统计学认定。在大血管并发症方面,强化组治疗至少未给病人带来风险。强化组由Hb $A_{1c}$反映的平均血糖水平和视网膜病发展频率间的时间指数关系,提示并发症发生可能不存在阈限水平。以上情况表明:**任何程度的血糖控制,都能受益**;而要使并发症发展放慢,血糖亦无需达到正常。

DCCT也发现:强化控制虽有好处,但亦不无风险。体重增加即较常见,最重要的是发生严重低血糖的次数(包括一些病人的多次发作)增长3倍。而且严重低血糖发生时,常无典型警示症状(常在病人人睡时发生)。有些病人强化治疗的风险可能已超过受益,主要如反复发生严重低血糖的病人,有晚期并发症的病人,以及幼儿和不能或不愿参与处理(如自

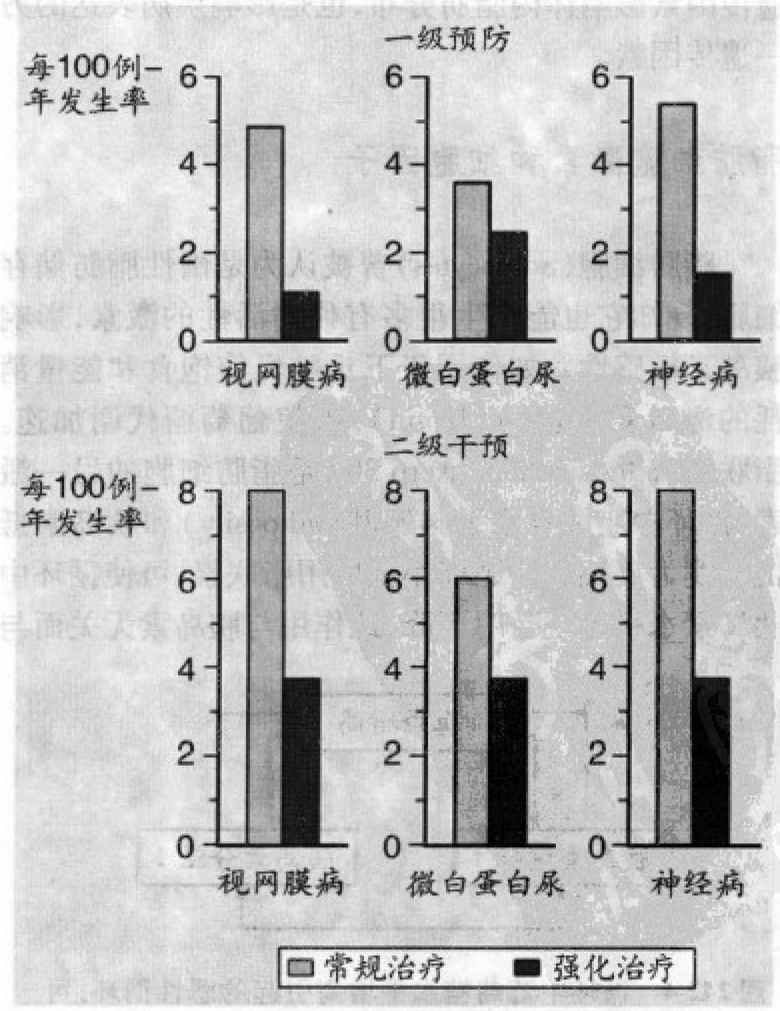



**图242-6** 糖尿病控制与并发症研究(DCCT)的结果小结。

行监测血糖)的病人等。这些人更能受惠于只求中度减低血糖而不致激起低血糖反应的不很严格的治疗。须要指出的是:强化治疗尽管低血糖发生率较高,但对意识功能并无任何可察觉的长期效果。

DCCT虽未涉及2型糖尿病病人,但以类似实验方案在2型糖尿病的体瘦日本人中所作小规模研究,得到的结果与强化胰岛素治疗时的情况几乎完全相同。改善血糖控制有益于2型糖尿病病人的更肯定结论,来自新近完成的一份英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)。该研究共收入1977—1991年间新诊断的2型糖尿病5102例,经过3个月的饮食治疗后,空腹血糖水平在6.1~15.0 mmol/L(110~270 mg/dL)的3867例,随机分为两组,一组以磺酰脲(sulfonylurea)和甲福明(metformin)(只限体胖病人)或胰岛素作比较强化的治疗,一组按常规方案,侧重于减少症状。患者平均监测10年。虽然两组血糖控制情况都逐渐恶化,但强化治疗组的平均Hb $A_{1c}$低于常规治疗组(分别为7.0%和7.9%)。改善虽很轻微,但却使小血管并发症明显减少(降幅25%),所有与糖尿病有关事项的发生率减少12%。●血糖与糖尿病并发症之间的连续相关性,与DCCT所见也大致相同。在小血管并发症的发生上,与DCCT相似,亦未发现血糖阈限(gylcemic threshold)。强化组的致死性心肌梗死及猝死也减低16%,但尚未充分达到统计学意义($P=0.052$)。UKPDS中所用药物都很少发生严重不良反应,强化组27 000病人一年中仅1例死于低血糖。

从DCCT和UKPDS两份研究能得出什么结论呢?主要信息是为控制提供了依据。无论1型和2型糖尿病,只要愿意和能够积极参与治疗事项,就应使血糖控制在最佳水平而不致承受过多风险。应该有一个医疗保健组,提供必要的卫生资源、指导和支持,以达到治疗目标。但2型病人中,有很大一部分未必需要严格控制,特别是预期寿命较短的老人,以及伴有严重心血管疾病的患者。DCCT和UKPDS证明:几乎所有病人都能受益于血糖减低,即从200 mg/dL以上降至150 mg/dL以下;大多数2型病人都能通过膳食、口服药或不很复杂的胰岛素治疗(相对于1型病人而言)达到这样的治疗目标。对临床医生来说,最大的挑战是如何把DCCT和UKPDS结果有效地运用于实践,这是一项非常艰巨的任务。当年进入研究组的那些病人,比一般病人的积极性更高,也更为合作。主持治疗和监护的医疗队,经验丰富,又有足够时间接触病人,这些都是通常诊疗情况下难以做到的。再者,强化治疗所需的直接费用也较高,但从长期来说,由于它为病人赢得更好的健康和工作状态,因而又是省钱的。由DCCT经验得出的一条重要教益是:治疗成功主要是依靠病人自己,以及护理、教育人员和营养师的配合。因此医生指导下的保健组织可能是落实DCCT和UKPDS成果的较好方式。

## 治疗

糖尿病的治疗涉及生活方式的改变和胰岛素或口服降糖药的药物干预。1型糖尿病主要是替代胰岛素分泌,还须改变生活方式,以利胰岛素治疗的进行,争取达到最佳健康状态。2型糖尿病病人更以改变生活方式为其治疗基石,特别是在发病早期,药物治疗只居次要地位。两型糖尿病的治疗方略虽异,但短期和长期治疗目标则是一致的。糖尿病的短期治疗目标是优化代谢控制,改善病人的临床健康感觉。长期治疗目标则须侧重于预防并发症,包括心血管疾病,肾病,视网膜病,神经病等。

## 1型糖尿病

### 胰岛素制剂和药代动力学

现有多种高纯胰岛素制剂,主要差别在显效时间和作用持续时间(表242-5)。预混胰岛素制剂中含有中效和速效胰岛素,对某些病人可能是比较方便的治疗用药,特别是2型糖尿病患者。几乎所有胰岛素制剂皆为100 U/mL(U-100),但对耐药病人,也有更浓缩的普通胰岛素,作用时间较长(500 U/mL即U-500)。目前北美和其他工业化国家都只有人胰岛

**表242-5**

**各种胰岛素制剂皮下注射后显效、峰效和持续时间**

| 类别 | 制剂 | 显效 | 峰效(小时) | 持续时间(小时) |
|---|---|---|---|---|
| 速效 | 赖普胰岛素 | | | |
| | 天冬胰岛素 | 10~15分 | 1~2 | 3~4 |
| 短效 | 普通(R) | 30分 | 2~4 | 5~8 |
| 中效 | NPH(N)或慢 | 1~2小时 | 6~10 | 16~24 |
| 长效 | 特慢(U) | 4~6小时 | 8~20 | 24~28 |
| | 甘精胰岛素 | 2~4小时 | 无峰 | >30 |

素销售，抗原性低于猪胰岛素，更远低于牛胰岛素。由于人胰岛素产生的胰岛素抗体效价较低，注射后作用更快，持续时间则常较短。因此饭前注射速效胰岛素，可使胰岛素高峰与饭后吸收相互配合，取得更好同步性。但须注意：同一胰岛素制剂对同一病人也可能产生不同效果，这是因为大多数胰岛素制剂的作用高峰和持续时间，都受用药部位、皮肤温度、注射深度和剂量大小等影响。

### 速效胰岛素制剂

皮下注射后，普通（R）胰岛素约于30分钟时开始作用，故应在饭前25～30分钟注射。由于作用迅速，故对饭后葡萄糖的钝性增高最为有效，患者可以根据自测血糖水平，迅速调整胰岛素剂量。这种特性尤宜用于病时和大量进餐时血糖增高的处理。普通胰岛素静脉注射，用于围手术期以及危重病人和高血糖性并发症的处理，亦甚有效。

普通胰岛素制剂以六聚体形式为主，胰岛素六聚体必须先在皮下组织间液中稀释，解离为单个分子，才能吸收，这是普通胰岛素皮下注射后吸收略慢的原因。近来重组DNA技术的进步，开发胰岛素同类物，就是想解决这个问题，使吸收更快。1996年推出的赖普胰岛素（lispro insulin），B26（赖氨酸，lysine）和B29（脯氨酸，proline）位上的氨基酸被倒换，使其自身六聚作用减低，因而能更快被吸收。用药后10～15分钟即可显效，一般约经3～4小时消失。由于显效快，赖普胰岛素可以在即将进餐前（而不是进餐30分钟前）用药，这就使用药和进餐安排大为简化，而且由于作用消失较快，因此由于下次进餐推迟而发生"晚期"低血糖反应的风险也较小，故选用赖普胰岛素，饭后葡萄糖和血红蛋白 $A_{c1}$ 减低与普通胰岛素相当或更好，而迟发性低血糖的发生率则可减低。由于这些原因，加之赖普胰岛素应用更为方便、灵活，因此强化治疗时选用本品的已在增加。

天冬胰岛素（aspart）是第二种作用迅速的胰岛素同类物，美国食品药品管理局（FDA）已于2001年批准面市。天冬胰岛素是B28位中性脯氨酸残基被带阴电荷的天冬氨酸（aspartic acid）所取代的胰岛素同类物，这种结构改变使其自行聚合能力减低，吸收加速。天冬胰岛素的药动学性质与赖普胰岛素相似，而作用时间似稍长。

### 中效和长效胰岛素制剂

其他胰岛素制剂都作过修饰，使其由注射处吸收减慢，从而延长其作用时间。如增加鱼精蛋白（protamine）产生的中效NPH胰岛素，或调整制剂工序使锌－胰岛素晶体增大，从而产生伦特（Lente）（中效）和特慢（Ultralente）（长效）胰岛素。中效胰岛素（NPH和伦特胰岛素）作用的时间过程相似，在对进餐的覆盖度（即与高峰作用的重合）和提供基础胰岛素水平上取得折中。超伦特即特慢胰岛素由于作用时间更长，峰效已不很明显，故可能起到补充基础胰岛素的作用，有些病人每天只需用药1次。但在临床实践中，特慢胰岛素的药动学性质较难预计（即使对同一病人而言），而且常须每日用药2次，也使其应用受到限制。

甘精胰岛素（glargine），是FDA 2001年批准应用的，它与人型胰岛素的差别都在A21位，该处门冬酰胺（asparagine）被甘氨酸（glycine）取代，B链C末端增加两个精氨酸（arginine）残基。本品能在酸性pH中溶解，而在生理情况下溶解较差，pH 4时注射，在皮下组织中和，形成微沉淀物（microprecipitates），吸收减慢，作用时间延长。主要优点是作用时间在24小时以上（故每日只需用药1次），无高峰浓度，这两点都是提供持续性胰岛素基础水平所需要的。缺点是价格较贵，注射处轻度不适发生较多，还不能与其他胰岛素混合。对1型糖尿病病人的临床试验提示本品使血红蛋白 $A_{c1}$ 的减低度，稍大于NPH；对比试验还证明：应用本品时，夜间发生低血糖症的较少。但在2型糖尿病病人中，本品与NPH的临床差别不很明显；对比试验表明在血红蛋白 $A_{c1}$ 的减低上，二者一般相等，低血糖反应的发生率差异也较小。用于基础胰岛素治疗的其他长效胰岛素，也在开发中。

## 胰岛素疗法

胰岛素治疗糖尿病甚为复杂，不但病人间，就是同一病人，变数也很多，因此没有一个普遍适用的方案，可供所有病人使用。用于1型糖尿病的胰岛素皮下注射疗法可分为"保守"（conservative）和"强化"（intensive）两种。胰岛素皮下持续输注（即胰岛素泵）的用药方式，近年来也已推广。

## 保守性胰岛素治疗

1 型糖尿病的最初几年,β 细胞仍保有一定程度的功能,因此很多病人无需很大强化治疗,即可使血糖得到控制。由于中效胰岛素作用一般不能持续 24 小时,而在清晨对胰岛素的需要常增加,因此多数病人都应以中效和速效人胰岛素合剂开始治疗,每日 2 次,早餐和晚餐前注射。虽然从理论上说伦特胰岛素优于 NPH 胰岛素,因为它不含异体蛋白(鱼精蛋白),但这种差别的临床意义实微不足道。实际上在胰岛素混合应用上,NPH 更为可取,因为伦特制品中含锌太多,可使普通胰岛素从溶液中沉淀析出,而使其吸收延缓。

常规胰岛素疗法启用方式很多(见 2 型糖尿病治疗节),无论以何法开始,都要对胰岛素剂量进行调整。开始所用中效胰岛素,应按午饭前和空腹(清晨)血糖水平精心调整。达到目的后,再按饭后、午饭前和睡前血糖水平优化调整。患者一般都应在同一时间、同一解剖部位(即早饭在腹部,夜间在大腿)注射,以保证胰岛素发送如一,还要注意不要在 1 周内重复使用注射部位。有些病人可能有一短暂的"蜜月期",在此期间 β 细胞功能部分恢复,而需将胰岛素剂量减低。但是这样的改善不应使人放松旨在控制血糖方面的努力,只有优化胰岛素治疗才能帮助残留的 β 细胞保存功能。

### 多次皮下注射

1 型糖尿病起病数年后,残余的胰岛素分泌功能一般即告终止,每日两次注射胰岛素虽能控制糖尿病症状,实际已嫌不足。要使血糖达到最佳控制,就须以更接近正常胰岛素的分泌形式,供应胰岛素,即不分昼夜的连续"基础性"胰岛素分泌和进餐时的短暂增高。每日注射 2 次的主要问题是:晚餐前中效胰岛素的降血糖作用发挥极致时,正是需求最低的时候(即 3:00 A.M. 前后),而当黎明前需求渐增时,胰岛素水平已在下降,结果是常会造成夜间血糖过低及空腹(清晨)血糖过高。

成功的处理应由控制空腹血糖水平开始。未能做到这点,常使一天的其余时间血糖增高。肝内葡萄糖异生机制一旦在清晨被激活,就非皮下注射胰岛素所能立即抑制,血糖增高会持续到早饭后。造成空腹血糖增高的关键因素是夜间胰岛素发送不足和与睡眠有关的生长激素释出。这种"黎明现象"(dawn phenomenon)以 1 型糖尿病病人最显著,因为他们不能提高内源性胰岛素分泌以事补偿。适当安排胰岛素注射方案,务使外源性胰岛素作用不在午夜达到高峰,而到清晨时则渐趋消失。解决这个问题有几种方法可供选用(图 242-7)。最简便的方法是注射 3 次,即早饭前中效和速效或短效胰岛素合剂,晚餐前速效或短效胰岛素,睡前中效胰岛素。此法处治的主要缺点是进餐的时间和量必须相当稳定。其他可供考虑的多次注射疗法还有每次饭前注射短效或速效胰岛素,同时每日注射中效或长效胰岛素(如甘精胰岛素)1 ~2 剂。现有内充胰岛素的钢笔式注射器,使多次注射的治疗方案更易进行。

### 胰岛素皮下持续输注

还有一种方法,可在胰岛素剂量选择上有较大灵活性,而在吸收上发生变异的可能性很小,即胰岛素皮下连续输注(continuous subcutaneous insulin infusion;CSII)。此法是通过一种由电池供能、体外佩戴、计算机控制的输注泵,24 小时应用速效胰岛素(图 242-7)。此泵能以基础速率持续给药,并能在设定时

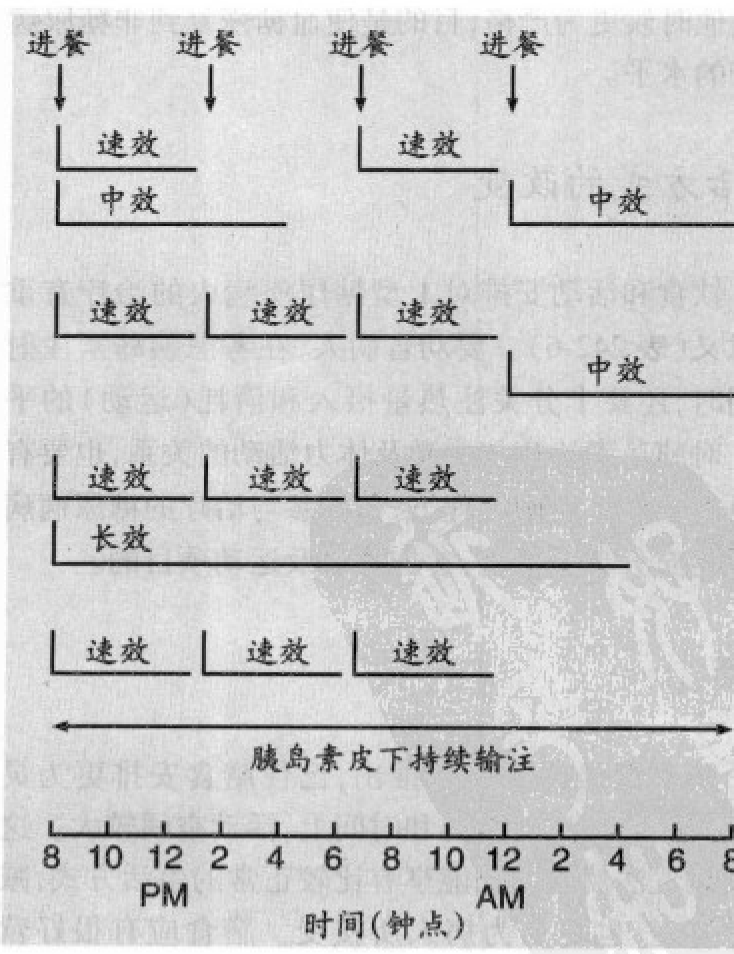



**图 242-7** 治疗糖尿病时几种常用胰岛素强化疗法,目的都是达到 24 小时胰岛素持续供应,并在进餐时另行补充,即以更接近正常胰岛素生理性分泌的形式,给予胰岛素。

间自动改变流速，如在就寝后减速，以后再逐渐增加，以适应黎明胰岛素需求的增加。自测血糖确定的剂团性需要，可在饭前以手工操作药泵给予。大多数胰岛素泵都有一胰岛素储器与皮下导管相连，导管以导引针头插入后，即将针头去除。导管最好安置在腹部，以规范吸收，便于观察。总的来说，CSII 可使糖尿病病人生活方式的灵活性和血糖控制达到最高程度。

但是 CSII 法治疗也有一些问题，使其应用受到限制。最明显的缺点是在泵的佩戴上。在病人从事剧烈运动、接触性运动和潜水时可能感到不便，也不利于保持个人的隐私。再者，由于持续皮下输注是用速效或短效胰岛素，故输注的任何中断（最常见的原因是胰岛素在导管内沉淀）都会迅速破坏代谢控制。插管处感染亦偶有之，故每 2～3 日应改变一次部位。泵的维护和保持适度输注速率，也须小心在意，严格要求。

以上所述强化治疗方案，不是针对所有病人的。但对适合这样治疗的病人，则应极力鼓励坚持治疗，以减少晚期并发症的发生率。妊娠是强化治疗的绝对适应证。过去与糖尿病妊娠有关的新生儿发病率和死亡率过高问题，都得通过血糖的严格控制来解决。1 型糖尿病病人最好是在孕前即接受胰岛素强化治疗，以减少胎儿畸形。妊娠后，对血糖的要求应比其他时候更为严格，目的是使血糖恢复到非糖尿病孕妇的水平。

## 生活方式的改变

饮食和活动安排对 1 型糖尿病病人的治疗有重要意义（表 242-6）。要劝告病人，在考虑胰岛素注射的同时，还要十分关注热量摄入和消耗（运动）的平衡。对胰岛素治疗与应激及体力活动的关系，也要有一基本认识。正确处理下，积极参与治疗的糖尿病病人是能充分享受美食，参加体育及运动项目的。

### 膳食

胰岛素强化疗法的推出，已使膳食安排更为灵活，即在进餐多少、内容和时间上，活动空间较大。这种新处置法使病人仍能享有比较正常的生活方式，减少并发症，也更易为病人所接受。膳食应有很好营养，提供充分热量，以满足儿童生长、青年人活动和妊娠的需要。通常为 2 型病人提供的 1800 千卡的膳食，对这些生机活跃的人显然是不够的。膳食安排还要十分关注减少长期心血管风险的问题，即减少钠、胆固醇和饱和脂肪的摄入（表 242-6）。

由于 1 型病人须赖外源性胰岛素，故膳食安排要配合所用胰岛素疗法的时间过程。要让病人学会根据膳食情况的变动，调整胰岛素剂量，以事补偿，活动量增加时要增添食物。要努力做到不使两餐饭的时间相隔太久，有时在胰岛素作用高峰期间，可能要增加小吃以防血糖过低。无论以何方案治疗，多数病人睡前皆须添加一次小吃，以减少夜间发生低血糖的风险。此外，由于胰岛素有可能使体重增加，故须强调部分控制；治疗低血糖反应，病人须掌握适度（而非过多）进食的原则。

**表 242-6**

**糖尿病病人生活方式的调整**

**Ⅰ. 膳食要求**

1. 体重减轻、增加或保持，以达到和保持标准体重
2. 饱和脂肪限制在总热量 10% 以下，代之以糖类和单不饱和脂肪。如需减低 LDL，饱和脂肪应进一步控制在每日热量摄入的 7% 以下
3. 减少胆固醇摄入，每日 <300 mg。如尚须减少 LDL，胆固醇摄入量须进一步限制为每日 <200 mg
4. 高血压病人须限钠（每日 <2.4 g）；已有明显肾病者，须进一步限制为每日 <2.0 g
5. 蛋白限为每日热量的 20%，已有肾病者，应进一步限制为 <0.8 g/(kg·d)，或至每日热量摄入的 10% 以下

**Ⅱ. 运动需要***

1. 最好是有氧运动与阻抗运动兼备。但须回避举重、劳损和 Valsalva 动作，以免血压增高，糖尿病增生性视网膜病加剧
2. 强度应使心率“中度”增加，至少须达“最大”心率（220－年龄）的 55%，应按病人心血管情况适度调整。心血管情况好的，可增加运动强度，使心率达到最大心率 70% 以上
3. 持续时间：30 分钟，运动前后应作伸展和弹跳运动最低 5～10 分钟
4. 频度：每周至少 3 日。接近每日 1 次时效果最佳
5. 空腹血糖 ≥250 mg/dL 时，不作剧烈运动。血糖 ≥300 mg/dL 或有酮病时，不作任何类型的运动
6. 运动前、中、后监测血糖，注意不同运动情况时的血糖反应，确定何时须改变胰岛素及进食
7. 必要时增加进食量，以防发生低血糖。运动期间和运动后 8 小时内都应备有吸收迅速的糖类，以供不时之需

*已有冠心病、末梢血管病、增生性视网膜病、末梢或自主神经病及血糖控制不良者，运动须加限制。

LDL＝低密度脂蛋白。

### 运动

规律性运动是促进健康和减少心血管并发症的重要举措。但是运动虽能提高胰岛素敏感性,而使1型糖尿病患者对胰岛素的总需求量降低,但并无证据证明它能使血糖控制明显改善。运动能加速胰岛素吸收(由于注射处局部血流增加),增加肌肉对葡萄糖的消耗,故可使血糖迅速减低,特别是与胰岛素注射的高峰作用重合时。但非糖尿病病人运动时血糖仍可保持稳定,因为内源性胰岛素分泌的减少,促使肝内葡萄糖生成增多,以适应葡萄糖消耗的需要。而接受外源性胰岛素的糖尿病患者,这种内环境稳定的"精密调谐"机制即已破坏。外源性胰岛素的持续存在,将使葡萄糖摄取更为加速,更重要的是,阻断葡萄糖生成的代偿性增加,故循环中葡萄糖水平下降。由于下降幅度不是很易测得的,因此如果病人不能在体力活动前、活动期间和活动后适当调节膳食和胰岛素,就可能发生低血糖反应(表242-6)。

## 2型糖尿病

### 非药物疗法

很多2型糖尿病病人都可以膳食和运动为其主要甚至唯一治疗方式,达到恢复代谢控制的目的,因此药物治疗从一开始就应限制,除非病人已有症状,或血糖增高已甚严重。另一方面,医生也要坚决拒绝只以消除症状为满足,这只是糖尿病综合治疗很多步骤中的首先一步。改变生活方式加药物治疗,可使心血管和微血管事件减少约50%。●

### 膳食

肥胖病人无论开始治疗时体重多少,都应使体重稍有减轻(约5 kg左右),以改善血糖控制。减肥的强烈影响是由于β细胞和胰岛素效应组织的改变。胰岛素抵抗减轻,葡萄糖生成减少,故血糖水平下降,葡萄糖对胰岛素分泌的刺激亦可减轻。减肥影响不仅限于葡萄糖,脂蛋白及血压方面亦可受惠。一般说来,只要仍保持适度营养,则以何方式减肥,关系不大。最好是通过综合方式取得减肥成功,即要有一个强调长期目标的支持性周围环境,规律运动以增加能量消耗,并在行为上作出长期调整。

静止少动的糖尿病病人,保持体重所需热量,可以低至20~25 kcal/(kg·d)。因此对这样的人按常规给予1800 kcal膳食一般是不能减肥的。应该从一开始就有意识地根据病人具体情况,给予营养质量良好的限制性膳食,目的是每日造成约500 kcal的热量缺失。减少1磅脂肪,须造成热量缺失3500 kcal,故以此法减肥的进度,预计为每周1磅。对某些极度肥胖又曾减肥失败的病人,可在医生监护下,给予极低热量的膳食(<1000 kcal/d),亦甚有益。胃肠道脂酶抑制剂奥利司他(orlistat),可使膳食中脂肪吸收减少,故可作为某些病人的有效减肥药,对改善血糖控制和脂蛋白组成也有好处。无论以何法减肥,经验告诉我们:多数病人都不能长期坚持低热量膳食,即使一度减肥成功,多数病人仍将恢复合物重。但对2型糖尿病病人来说,有些不良因素可能使他们减肥更为困难。减肥期间基础代谢减低,糖尿病病人则是增加的,因为减肥带来的代谢改善,会使糖尿病控制不良时常见的葡萄糖异生增加和底物无效运行的情况得到制止,而这两种运作都是消耗能量的。再者,膳食治疗减少尿糖流失,也使尿中热量损失减少。这些情况都是控制不良糖尿病病人中常见的,大量能量消耗在高血糖状态中。

即使减肥未成功,膳食安排在减少糖尿病病人心血管疾病风险上也是极为重要的。最能使人受益的是减少饱和脂肪和胆固醇摄入,而增加膳食中糖类或单不饱和脂肪(monounsaturated fat)。虽然人们曾经认为糖类摄入应予限制,但是现在发现糖量高(>50%)的膳食,能改善胰岛素作用和血糖控制,特别是对血糖轻度增高的病人。空腹血糖较高或伴有甘油三酯增高的病人,则应减少糖量(<总热量的45%),而更多依托于单不饱和脂肪。有人认为糖类摄入应以复杂糖类(淀粉)为主,此说实未获得明确支持,对糖尿病病人来说,简单糖类对血糖增加的影响程度,与复杂糖类并无不同。因此主要考虑的应是膳食中的糖类总量,而不是糖的类型。含有水溶性纤维的食品(如燕麦、软糖、豆类、果胶)亦有利,因为这样的纤维可使胃排空迟延,食物吸收过程放慢,还能防止便秘,及使甘油三酯和低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平减低。通常认为蔗糖对血糖的冲击甚大,故应禁用,但混合食物中的少量蔗糖,当不致此。等值蔗糖与复杂糖类对血糖冲击并无很大不同,可能是由于其他食品(如蛋白和脂肪)使吸收减慢,并促使胰岛素分泌的缘故。因此无需禁用含蔗糖食品,只要所含蔗糖量尚适中。因为这样的禁止会使病人很难长期遵守膳食计划。

糖尿病膳食计划中的另一关键内容是减少或改变膳食中脂肪组成。西方国家的典型食谱是饱和即动物性脂肪含量高，似能促使糖尿病病人动脉硬化的发生。血脂正常的糖尿病病人，应鼓励他们按照美国胆固醇宣教计划（NCEP）中提出的原则，限制总脂摄入量至总热量的30%以下（表242-6）。如低密度脂蛋白（LDL）水平增高，应严格按照NCEP第二步膳食要求，饱和脂类摄入应在总热量的7%以下，膳食胆固醇摄入量须<200 mg/d。前已提及，如还须关注甘油三酯增高，尚须考虑对单不饱和脂肪作**中度增加**，以取代膳食中糖类，当然，对肥胖者提出增加脂肪摄入都应十分谨慎。现在主张糖尿病病人膳食蛋白摄入要适中。这个问题虽然尚未得到科学证据的支持，但对有蛋白尿和明显糖尿病性肾病的人来说是比较重要的。

## 运动

规律性运动是2型糖尿病治疗的有益辅助。它

**表 242-7**

**口服降糖药特性**

| 药物 | 作用 | 用法 | 每日总量(mg/d) | 每日用药次数 | 代谢和排出* | 作用持续时间(h) | 主要副作用 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **磺酰脲类** | 胰岛素促分泌剂 | 饭前30分钟 | | | | | 低血糖，体重增加，高胰岛素血症 |
| 第一代 | | | | | | | |
| 氯磺丙脲 | | | 100~500 | 1 | 肾>肝 | ~60 | |
| 妥拉磺脲 | | | 100~1000 | 1~2 | 肝>肾 | 12~14 | |
| 甲苯磺丁脲 | | | 500~3000 | 2~3 | 肝>肾 | 6~12 | |
| 第二代 | | | | | | | |
| 格列美脲 | | | 1~8 | 1 | 肝>肾 | 24 | |
| 格列本脲 | | | 1.25~20 | 1~2 | 肝>肾 | ~24 | |
| 格列本脲微粒 | | | 1.5~12 | 1~2 | 肝>肾 | ~24 | |
| 格列吡嗪 | | | 5~40 | 1~2 | 肝>肾 | ~24 | |
| 格列吡嗪 GITS | | | 5~20 | 1 | 肝>肾 | 24 | |
| **双胍类** | 抑制肝内葡萄糖异生 | 随餐服用 | | | | | 胃肠失调（腹痛，恶心，腹泻），乳酸中毒 |
| 甲福明 | | | 500~2550 | 2~3 | 肾 | ~24 | |
| 甲福明 XR | | | 500~2000 | 1 | 肾 | 24 | |
| 甲福明/格列本脲 | | | 1.25~20/250~2000 | 2 | 肾/肺>肺 | ~24 | |
| **噻唑二酮** | 胰岛素致敏剂（PPAR-γ激动剂） | 随餐服用 | | | | | 液体潴留，体重增加，充血性心力衰竭，水肿，贫血。据曲格列酮经验，须定期监测LFT |
| 吡格列酮 | | | 15~45 | 1 | 肝 | 24 | |
| 罗格列酮 | | | 4~8 | 1~2 | 肝 | ~24 | |
| **α-葡萄糖苷酶抑制剂** | 推迟糖类吸收 | 紧依饭前 | | | | | 胃肠失调（腹痛，恶心，腹泻）？LFT增高 |
| 阿卡波糖 | | | 75~300 | 3 | 肠/肾* | N/A | |
| 米格列醇 | | | 75~300 | 3 | 肾 | N/A | |
| **非磺酰脲促分泌剂** | 胰岛素促分泌剂 | 饭前15分钟 | | | | | 低血糖，体重增加，高胰岛素血症 |
| 瑞格列奈 | 1.5~16 | 3 | 肝>肾 | <4 | | | |
| 那格列奈 | | | 180~360 | 3 | 肾>肺 | <4 | |

*吸收后少量由肾排出。

（表中吡格列酮 = pioglitazone；罗格列酮 = rosiglitazone；瑞格列奈 = repaglinide。——校者）

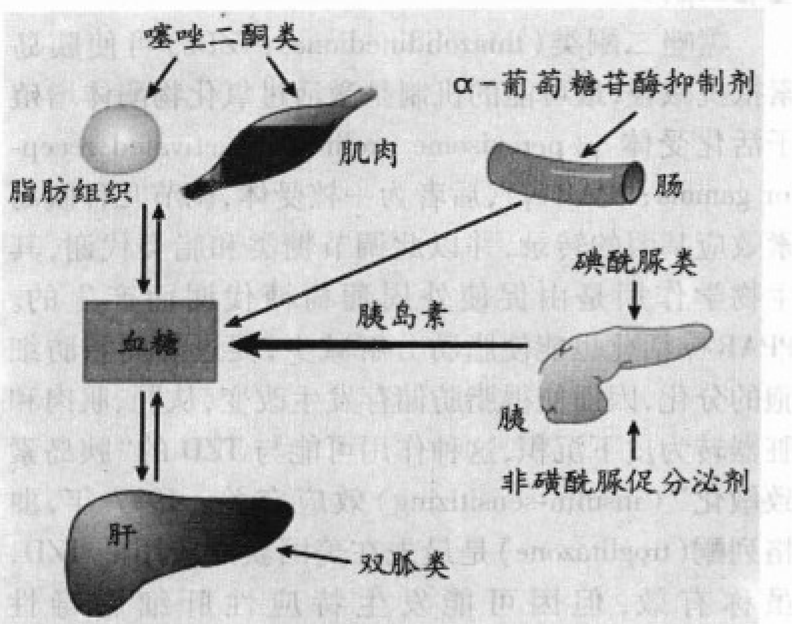



图 242-8 口服降糖药作用机制。

能改善胰岛素敏感性,利于减肥,但最重要的是减少心血管病风险。规律性运动可使2型糖尿病病人的极低密度脂蛋白甘油三酯减低,高密度脂蛋白(HDL)胆固醇和纤溶活力增高,即可支持此说。一般说来,每周大多数日期里都应从事"中等"水平的运动(表 242-6)。但原有冠心病或末梢血管病、增生性视网膜病、末梢或自主神经病以及糖尿病控制不良等,可能使运动受到限制。

## 药物治疗

### 口服降糖药

磺酰脲类降血糖作用,是上世纪90年代开发磺胺抗生素时注意到的。第一种口服降糖药氯磺丙脲(chlorpropamide),美国是1954年获准上市的。除苯乙双胍(苯福明,降糖灵)(phenformin)曾短暂应用(1970年代撤柜)外,磺酰脲作为美国唯一口服降糖药达40年以上。而1995年FDA批准二甲双胍(甲福明)(metformin)上市,2型糖尿病已有几种类型的口服新药(表 242-7,图 242-8)。经膳食和运动调治未达治疗目标的病人需用口服降糖药,血糖增高较轻的老年病人,对口服药可能比胰岛素更易接受。但血糖严重增高的病人,治疗初期一般仍应以胰岛素降低血糖。一旦血糖水平趋于稳定,血糖严重增高对β细胞功能和胰岛素作用的"毒性"效应大为减轻,很多病人改以口服药治疗皆能收效。

### 磺酰脲类

磺酰脲类(sulfonylureas)是胰岛素的"促分泌剂"("secretagogues"),通过β细胞表面的磺酰胺特异受体发挥作用。药物与受体结合,使三磷酸腺苷(ATP)依赖性钾通道关闭,故细胞除极,钙离子流入,促使胰岛素分泌粒向β细胞表面移动。由于胰岛素释入门静脉,故可使肝内葡萄糖生成迅速受到抑制,进而提高葡萄糖在外周组织中的利用。由于磺酰脲类是通过β细胞生效的,因此对1型糖尿病治疗无效。

磺酰脲类药物虽然在作用强弱、有效剂量、作用持续时间、代谢和副作用上互有差异,但自临床角度而言,这些差别的意义都是边缘性的(表 242-7)。用达极量时,各药的降糖作用实皆相似,预计可使糖化血红蛋白 $A_{1c}$平均减低1% ~2%,空腹血糖降低40 ~80 mg/dL。作用时间较短、由肝代谢的药物,对肾功能不良的老年病人较为有利,因为他们更易受损于低血糖,但因须多次服药,如未能遵嘱服药,就可能影响治疗效验。作用持续时间较长的磺酰脲类药物,每日只需服药1次,但因故未能进餐时发生低血糖症的风险又较高。作用持续时间适中的磺酰脲,可能比较合用,但仍有发生严重低血糖的风险。这些药物可以每日服药1次,但血糖增高较重者,可能仍须二次服药。选定一种口服药后,治疗应由小剂量开始,以后每1 ~2周增量1次,至达治疗目的或已达最大有效量。注意所有磺酰脲类的有效高坪都在所标极量的50%左右,再行增量收效亦微,应另行考虑疗法。

2型糖尿病病人大多皆能收效,血糖水平下降,但也有约15% ~20%糖尿病病人未能受益(即所谓原发无效)。治疗数年后疗效丧失的情况也不少见,可能由于病人未能坚持膳食和运动方面的要求,β细胞功能衰退加重,或有其他医疗或药物问题发生或为药物耐受性。血糖控制失当可因葡萄糖毒性效应而使控制更为恶化(图 242-5)。继发性药物失效发生率,每年约5% ~10%。一旦出现这种苗头,即应再次强化膳食管理,并立即增加剂量。如已用达极量,而血糖仍见增高,则须增添另一类别的口服降糖药(如双胍类或葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑二酮),或启用胰岛素。总的说来,约25%病例单用一种磺酰脲即能使血糖控制达标。换句话说,也就是4位病人中,3人尚须加用其他疗法。

磺酰脲类的优点是价廉(特别是选用通用名称的制品时),应用方便(每日服药1次),减少微血管病(视网膜病,肾病,可能还有神经病)的疗效亦为

UKPDS 所证实。缺点有低血糖、体重增加和理论上所谓促使 β 细胞衰竭等。

## 非磺酰脲促分泌剂

瑞格列奈(repaglinide)是非磺酰脲类药物,作用于磺酰脲受体的不同部分,促使胰岛素分泌,1998 年已经美国 FDA 批准上市。二年后类似药那格列奈(nateglinide)亦被获准应用。非磺酰脲促分泌剂的主要优点是作用快而持续时间相对为短,从而可能减少低血糖的发生风险。二者每日皆须多次服药,并须在饭前 0~15 分钟服药。二者降血糖作用相似,低于磺酰脲类。但在副作用上,二者都有有利一面,即比传统磺酰脲类引起临床低血糖症的较少。非磺酰脲类促分泌剂的主要缺点是费用较高,每日须多次用药。

## 双胍类

双胍类中,美国目前还只有甲福明(二甲双脲)(metformin)获准应用,作用机制不同于磺酰脲,作为"胰岛素致敏剂"(insulin sensitizer),主要是抑制葡萄糖异生,减少肝内葡萄糖的产生。甲福明还能促进葡萄糖在外周组织中的利用,但它可能是由于对葡萄糖中毒的解除。甲福明的降糖作用与磺酰脲类相似,预计可使糖化血红蛋白 $A_{1c}$减低 1%~2%。甲福明半衰期较短(排出只能由肾),故须为 2~3 剂,进餐时服用。缓释剂型已于 2001 年推出,每日 1 剂,更为方便。

由于甲福明作用是在胰外,胰岛素水平一般都会减低,如果高胰岛素血症有助于动脉硬化发生的理论能被证实,也是一个潜在优点。其他优点如体重减低,低密度脂蛋白和甘油三酯轻度(<10%)减低,很少引起低血糖等。副作用主要在胃肠方面,如腹痛,腹胀,恶心,腹泻,纳差等;本品的轻度减肥作用,可能部分以此。甲福明还偶可引起乳酸中毒(每 1000 例 1 年中约 0.03 例),故有肾功能障碍(血清肌酐男≥1.5,女≥1.4),肝病,充血性心力衰竭,代谢性酸中毒及酗酒史者,不宜服用。脱水病人,手术及拟静脉注射放射造影剂前 48~72 小时,也不宜用甲福明。

就循证医学(evidence-based medicine)而言,甲福明是口吸药中记录最为翔实的。像磺酰脲一样,在 UKPDS 中,甲福明也能使微血管终点减低,但与磺酰脲不同的是,它还能使心肌梗死、糖尿病相关死亡和总死亡率减低。不仅如此,在近来公布的糖尿病预防纲要(见下文)中,甲福明已证明能使糖耐量减低的病人发展为糖尿病的过程放慢。

## 噻唑二酮类

噻唑二酮类(thiazolidinediones;TZDs)可使胰岛素抵抗减轻,最可能的机制是激活过氧化物酶体增殖子活化受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma;PPAR-γ),后者为一核受体,调节几种胰岛素效应基因的转录,并以此调节糖类和脂类代谢,其生物学作用是由促使外周葡萄糖代谢而产生的。PPAR-γ 活化也能使脂肪分解减少,促进外周脂肪细胞的分化,因而使得脂肪储存发生改变,从肝、肌肉和脏器转为皮下沉积,这种作用可能与 TZD 的"胰岛素致敏化"(insulin-sensitizing)效应有关。1997 年,曲格列酮(troglitazone)是最先在美国获准应用的 TZD,虽称有效,但因可能发生特应性肝细胞毒性(idiosyncratic hepatotoxicity)而于 1999 年撤出市场。1999 年,FDA 批准两种新的 TZD 问世,即罗格列酮(rosiglitazone)和吡格列酮(pioglitazone),肝细胞毒性作用甚微,现已普遍应用。

用作单品治疗,TZD 的降糖作用比磺酰脲和甲福明稍低(显效也较慢),预计可使糖化血红蛋白 $A_{1c}$减低1.0%~1.5%。TZDs 的临床优点是应用方便(每日 1 剂),很少发生低血糖,并可使循环中胰岛素水平减低。TZDs 还有很多有利作用:(1)减低甘油三酯(特别是吡格列酮);(2)提升高密度脂蛋白(HDL)水平;(3)小密低密度脂蛋白胆固醇减低;(4)血压轻度减低;(5)改善内皮功能;(6)增加纤溶作用。研究提示 TZDs 还可能使颈动脉内粥样硬化斑生长放慢,现正就其减低心血管风险的效能进行临床试验。此外,还有迹象显示 TZDs 可使 β 细胞功能减低放慢,从而推迟耐受障碍向明显糖尿病的发展。

与其他口服降糖药比较,TZDs 费用更高。TZDs 的副作用主要与液体潴留和脂肪再分布有关,包括体重增加,水肿,轻度贫血,充血性心力衰竭加重等。因此已有中至重度充血性心力衰竭或严重贫血的病人,不推荐这类药物。前已指出,两种新问世的 TZDs,肝毒作用较小,但根据曲格列酮(troglitazone)的经验,仍不宜用于活动性肝病及血清转氨酶水平增高(ALT 在正常上限 2.5 倍及以上)的病人。现在生产罗格列酮和吡格列酮的厂商都建议:治疗第 1 年应每 2 月监测肝功能 1 次,以后还要定期复查。如转氨酶达正常上限 3 倍以上,TZDs 即应停药。

## α-葡萄糖苷酶抑制剂

阿卡波糖(acarbose)和米格列醇(miglitol)是 α-葡萄糖苷酶的可逆性抑制剂,此酶为小肠近端刷缘酶

(brush-border enzyme),可使复杂糖类分解为单糖,故其抑制剂可使淀粉、蔗糖和麦芽糖等糖类的吸收延缓,但不影响单糖如葡萄糖的吸收。这类药物须在每次进餐(含有糖类)开始时服用,才能收效,一般每日服药3~4次。阿卡波糖系统吸收甚少,米格列醇则能吸收,很快即以原形由尿排出。也许由于血糖控制的改善,二者都可使循环中甘油三酯水平轻度下降(<10%),对低/高密度脂蛋白胆固醇则无明显影响。

对2型糖尿病病人的对照试验证明:α-葡萄糖苷酶抑制剂可使饭后血糖波动减轻,血红蛋白 $A_{1c}$下降幅度虽小(0.5%~1.0%),但却有意义。阿卡波糖和米格列醇最常见副作用是腹痛,胀气,腹泻等。治疗由小剂量开始,缓渐增量,可使不良反应大为减轻。生产厂商也不主张对炎症性肠病、慢性溃疡性结肠炎及其他任何有意义的慢性消化道病患者选用该二药物。

**胰岛素治疗**

胰岛素是年龄较轻、不胖或血糖严重增高的2型糖尿病病人最常用的一线治疗药物,也是严重应激情况下(如外伤、感染、手术)或妊娠时暂时需用的药物。但对不愿自己监测葡萄糖水平、合作程度甚差的病人以及发生低血糖风险甚大(如极度高龄)的病人,不应以胰岛素为一线治疗。高度肥胖病人胰岛素抵抗甚重,常须应用大量胰岛素,有时会干扰限制热量摄入以利减肥的努力。较瘦病人以及空腹血糖增高程度相对为低、仍有内源性胰岛素分泌功能的病人,只需投入较小剂量胰岛素(如每日0.3~0.4 U/kg)即可达到治疗目标。这类病人中,很多通过进餐还有一定程度的刺激内源性胰岛素分泌的作用,因而可能只需选用不很速效的胰岛素制剂。

虽然通常是在早晨一次性注射1剂中效胰岛素,但以此法处理,降糖作用常不能充分延续24小时。由于胰岛素治疗的成功关键是抑制清晨内源性胰岛素的分泌加速,因此分割用药一般更为有效,而在夜晚(晚饭前最好是睡前)给予足量中效胰岛素,以优化控制空腹血糖水平。进餐尚能刺激胰岛素分泌的病人,亦可在睡前注射1次小剂量胰岛素,控制空腹血糖增高,如此整个一天里,都能得到有效控制。此法治疗的优点是比较简便,白天还可佐以口服降糖药,以利内源性胰岛素的释出和作用。

启动胰岛素治疗,已有很多方法可供选用。首先是由体重估计每日所需胰岛素总量,一般是在0.5~1.0 U/(kg·d)间。启用胰岛素的经典方案是把每日总量一分为二,早餐前给予2/3,晚餐前再给剩下的1/3。以上二剂,前者再进一步分割为二,2/3以中效胰岛素给予,1/3以速效制品给予;晚餐时的剂量分为两个等份。现举例说明如下:患者男性,体重90 kg估计需要量为0.67 U/(kg·d),即可能需要胰岛素60 U。按上述方案,早饭前给予NPH 27单位,加普通胰岛素10 U;晚餐前为NPH及普通胰岛素各10 U。注意这只是启用胰岛素的很多经验疗法中的一种,自强化疗法推出以来,这些疗法很多都已废弃。在无血糖增高症状的情况下,对胰岛素一般都应取比较保守的剂量,以减少低血糖反应,也使病人能更平稳地过渡到皮下注射的胰岛素治疗。

实际上,以胰岛素治疗的病人,大多都是肥胖、血糖增高较重、口服治疗已无效的病人。他们的胰岛素缺乏和胰岛素抵抗都较重,因此常须采用多剂注射方案,混合使用速效和中效胰岛素,控制血糖增高。像1型糖尿病一样,最好是使胰岛素尽量均衡地延续全天,要有足够胰岛素过夜,以控制空腹血糖增高。由于治疗方案比较复杂,因此必须因人制宜,根据病人的整个病情、对糖尿病的认识水平和自我监护能力,特别是病人的教育水平和主观积极性。

有些病人胰岛素与口服降糖药(特别是噻唑二酮类)联合治疗,可使胰岛素剂量减少,而血糖控制更好。但须指出,这些需要胰岛素治疗的病例,就控制血糖而言,联合治疗也未必比单用较大剂量的胰岛素更为有效。至于联合治疗使循环中胰岛素水平减低,是否在防止动脉硬化的发生上有何好处,则尚待证实。胰岛素强化治疗的经验,包括胰岛素持续皮下输注泵的应用和多剂皮下注射方案,主要还只限于2型糖尿病病人。但初步资料提示:这些病例中很多人亦可成功应用。

## 2型糖尿病的治疗对策

与1型糖尿病病人药物治疗只限胰岛素的情况不同,2型糖尿病的治疗已有几种药物可供选用。各种口服降糖药都已从正反两方面进行过充分讨论,结果往往发现很难作出某种口服药比另一种更适合应用的结论。文献中对各种口服药的降糖作用已有过很多研究,但却很少从临床转归方面如死亡率、心血管病及微血管并发症等作过比较。迄今对2型糖尿病作过这样转归研究的最大项目,仍推UKPDS。

英国的研究("UKPDS")说明:无论以胰岛素还是口服药(磺酰脲或甲福明)强化治疗,结局改善都是相似的。但英国这份研究("UKPDS")分析不同药

物治疗差异的能力有限，因为药物应用有互换，在研究过程中，又常需联合用药。UKPDS 中所用甲福明，由于所得结果不一，需要特别提及。研究中最初列为甲福明治疗的病例，微血管并发症、糖尿病性联合终点、糖尿病相关死亡、所有病因性死亡和心肌梗死等，都比以常规方法治疗的病人低，而以胰岛素或磺酰脲治疗的病人，五项指标中只有两项是减低的，即微血管并发症和糖尿病性联合终点。因此甲福明治疗似更有利。但在研究后期，磺酰脲治疗失败的 537 例被随机安排为继续以磺酰脲单品治疗和加用甲福明。结果意外发现，联合治疗组比磺酰脲组的所有病因死亡率增高 60%。但是有人对这种"亚组"研究提出疑问，因为它不是盲试，也未作安慰剂对照。而在继续单品治疗的病人中，25% 最终仍需甲福明以使血糖达标。总之，根据 UKPDS，很难在甲福明和磺酰脲或胰岛素治疗上提出肯定建议。

2 型糖尿病病人初期治疗应如何拟定，当视空腹血糖增高程度、有无症状以及肥胖情况等而定，其他因素如病人年龄、治疗愿望和伴随疾病等，也须考虑。为使治疗达到预期效果，应根据病人对葡萄糖的自测资料，大致每 3 个月对剂量作一次调整。如 3 月内血糖控制未达既定目标，即应修订治疗方案，采用联合治疗（图 242-9）。已发表的联合药物疗法和单药治疗临床对比试验，一般都证明：在血红蛋白 $A_{1c}$ 减低幅度与该药单品治疗时可望获得的减低效果是相似的。但是像单品治疗时的情形一样，也没有令人信服的证据表明某一联合用药方案比另一方案更好，多数联合用药方案，都已获得 FDA 的认可。三药联用以求血糖达标，也是临床实践中常用的（但尚未获得 FDA 批准），看来也是有效的。最后，如口服药联合应用仍未使血糖达标，胰岛素仍是有效治疗选项。

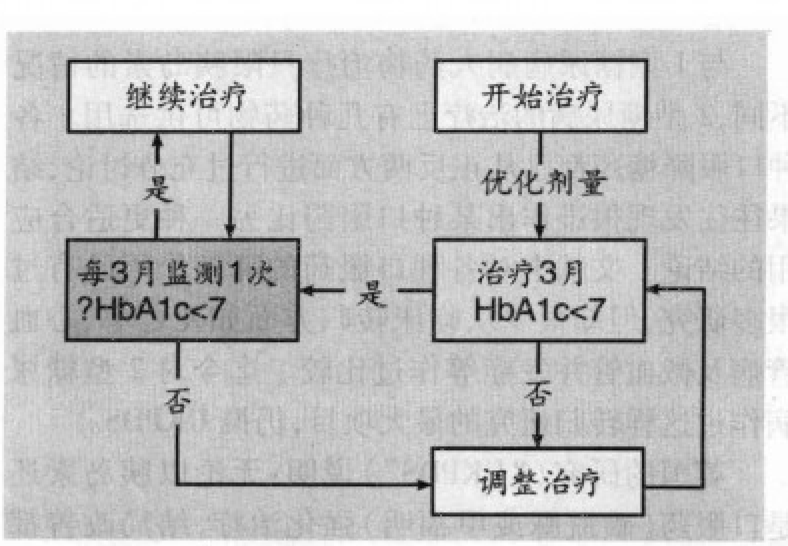



图 242-9 2 型糖尿病的治疗对策。

## 监护

### 血糖自我监测

自我监测血糖，已使糖尿病的治疗面貌一新。此举可使病人积极投身治疗活动，更快进行治疗调节，加强膳食疗法。自我监测为病人自我处置提供了必要的工具，特别是对在应激期间接受胰岛素或口服降糖药治疗以及易发低血糖反应的病人，尤为实用。但尿糖测定是不可靠的，不宜采用。

新式葡萄糖测定器都很小巧、便携而准确，以数字显示结果，并有电脑记忆，保持测定记录。因此比在试条上由视觉评估结果的方法更为可取。利用自动化弹簧刺血针（automated spring-operated lancet），血样采取也很方便。只有定时进行自测、能准确测定葡萄糖水平并能运用测定结果的病人，自行监测血糖才有意义。应让病人了解血糖正常值、要求达到的血糖目标以及膳食、活动和胰岛素吸收对血糖的影响。根据饭前测定值和可按比例相应增减的"游标尺"（sliding scale），大多数病人都能即时完成速效胰岛素的逐日调节。对作用较长的胰岛素，也须测定其治疗效果，如血糖水平（早饭前和晚饭前测定值）未达要求范围，也须作小量调节。最低限度，病人应能对反复出现的高或低血糖现象以及发病期间（sick days）作出调节。后面这种情况下，还要测定尿中酮体。

胰岛素治疗成功，有赖于病人自我监测的频度。1 型糖尿病病人应鼓励他们每次饭前和睡前进行监测。定期测定饭后 90 ~ 120 分钟血糖，有助于控制饭后血糖增高，有时尚须测定午夜（如 3A.M.）血糖水平，以防夜间血糖过低。2 型糖尿病病人自测血糖应达何频度，尚无定规。接受胰岛素治疗的 2 型病人，每日应作自测，早饭前、晚饭前和睡前皆不可少。检测目的是使血糖控制达标，减少低血糖风险。口服降糖药治疗的病人，血糖自测频度决定于治疗已历时间和由此达到的代谢控制程度。治疗开始时以及任何时候考虑代谢控制失代偿时，都应增加血糖自测次数。以膳食疗法维持治疗的 2 型病人，最少亦应学会血糖自测，以防代谢失代偿。定期自行监测血糖，对这些病人常很有好处，可以从中更好地了解到哪些食品会影响血糖控制，偏离既定食谱会对血糖控制产生何等影响。

### 持续监测血糖

传统的血糖自测监护，还不能使代谢获得最佳控

制。因为通过持续血糖监测,发现要使血糖严格受控,往往要付出夜间低血糖的代价,发作频度之高,令人难以接受,而且饭后血糖波动幅度之大,也常出人意料。为了减少这些有高有低的缺陷,持续血糖监测系统(continuous glucose monitoring system)近来已获准用于临床,现在有一种号称72小时Holter式"实时"血糖传感器("real-time" glucose sensor)推出,使临床医师得以发现过去未检测到的夜间低血糖和饭后血糖增高的情况。另一系统是戴在手腕,以离子电渗法(iontophoresis)频为测定组织间液葡萄糖水平。希望利用这些信号,使病人和医师及时调整治疗方案,减少血糖波动,最大程度增加病人的安全性。由于持续监测法更为可靠,运用方便,最终必将取代病人的不时自测,对1型糖尿病患者尤为适用。

**糖化血红蛋白**

糖化血红蛋白(glycohemoglobin)(即糖基化血红蛋白〈glycosylated hemoglobin〉)测定已被认为是测定血糖控制情况的"金标准"(gold standard)。因为它不依托于病人监测和准确记录血糖水平的能力,也不受血糖的急性改变和上次进餐后间隔时间的长短所影响。糖化血红蛋白是葡萄糖与血红蛋白A非酶反应的产物,包含几种成分,主要是Hb $A_{1c}$,糖化血红蛋白Hb $A_1$与Hb $A_{1c}$总量(以血红蛋白总量的百分数表示)与红细胞(RBC)生存期间葡萄糖平均水平为正相关,故可作为此前6~12周中血糖控制指标。现在推出的几种测定方法,准确性不一,得出的非糖尿病测得值范围也不尽同,还没有一项共同的规范方法。因此医生必须熟悉本单位实验室所用测定方法,必要时即以此法评估病人血糖控制情况。

**表 242-8**

**非妊娠糖尿病的治疗目标**

| 参数 | 正常 | 目标* | 可能须作干预的信号† |
|---|---|---|---|
| 饭前血糖(mg/dL) | <110 | 80~120 | <80或>140 |
| 饭后2小时血糖(mg/dL) | <140 | <160 | >180 |
| 睡前血糖(mg/dL) | <120 | 100~140 | <100或>160 |
| Hb $A^{1c}$†(%) | <6 | <7‡ | >7 |
| LDL胆固醇(mg/dL) | <130 | <100 | >100 |
| HDL胆固醇(mg/dL) | >40 | >45(男),>55(女) | <40 |
| 空腹甘油三酯(mg/dL) | <150 | <150 | >150 |
| 血压(mmHg) | <140/90 | <130/85 | >130/85 |

LDL=低密度脂蛋白;HDL=高密度脂蛋白。

*临床目标因人而异,决定于整体健康和风险-效益比评估情况。

† 治疗干预可能包括膳食疗法,运动方案,药物治疗等。

‡ 有些专家主张把Hb $A_{1c}$控制在<6.5%,特别是2型糖尿病时。

虽然葡萄糖水平是影响血红蛋白的主要因素,但其他因素也能影响结果分析。如任何原因所致红细胞更新加速(如妊娠及溶血性贫血)时,无论以何法进行测定,都会出现偏低的假象。镰状细胞病(镰变性状)以及血红蛋白C/D时,测定结果亦可失之偏低;而血红蛋白F增多(地中海贫血、骨髓增生性病变)以及大量服用阿司匹林时,则可失之偏高。因此当测定结果意外增高或减低时,应先排除影响测试结果的有关因素。但对多数病人来说,血糖自测结果如与糖化血红蛋白水平不符,问题当在前者而非后者。糖化血红蛋白虽是对血糖控制总体情况的最好写照,但在确定治疗应作何具体调整上,意义较差。正确调整治疗内容,血糖测定仍不可少。

**治疗安排和目标**

安排治疗计划时,应考虑到病人的生活方式、年龄、工作和学校上课时间、社会心理需要、教育水平和对待治疗的态度等情况。计划要包括生活方式的改变,膳食安排,药物治疗,监护教育(包括病时处理),以及有关低血糖的防治教育等。重要的是:治疗的各项内容都要为病人所理解和接受。病人积极参与解决问题和医疗组的持续支持,是治疗成功的关键。每次就诊时,都应检查治疗计划执行情况,并对治疗目标实现状况作出评估。如未达要求,应找出原因,并对计划作出相应调整。病史和体检方面,要特别关注视网膜、血管、神经和足并发症的早期征象,加强膳食和运动方面的要求。每年要作一次全面眼科检查,评估心血管危险因素,及时留尿检测清蛋白。有足神经病征象的病人,都应给予专业的足医护理。

拟定血糖控制的具体目标时,必须考虑DCCT(1型糖尿病)和UKPDS(2型糖尿病)的研究结果,结合患者实施治疗计划的能力、低血糖风险和其他可能改变风险-获益比的因素。表242-8是非妊娠糖尿病的血糖控制目标和其他可使糖尿病并发症增加的其他临床因素(如血压,血脂等)的治疗目标。

## 胰腺、胰岛移植

即使是强化胰岛素治疗,也很难使体内葡萄糖稳

定到非糖尿病患者的水平。因此探索更有效的治疗方法,仍为糖尿病研究的长期目标。人们的努力集中在产胰岛素组织的移植上,近年来在这样的胰腺移植手术上,已取得相当进步。在一些大型医疗中心里,80% ~90%病例术后移植物都能发挥功能,一旦不再依赖胰岛素,大多皆能在多年内保持稳定。胰移植成功,可使糖尿病病人的生命质量提高,主要是无需膳食限制、胰岛素注射和频繁的血糖自测。虽然胰腺移植只能部分解决糖尿病的长期并发症,但它能有效消除像低血糖和酮症酸中毒等急性并发症。

遗憾的是由于移植后须作长期免疫抑制,因此目前胰岛移植还只能在经过挑选的部分病人中实施,主要是今后将因肾同种移植而须作免疫抑制的1型糖尿病病人。这些人胰移植成功,更能有效防止肾移植后的肾病。如无肾移植指征,则胰腺移植问题一般只能对这些糖尿病病人进行考虑,即病史上有过多次严重代谢并发症(如低血糖,酮症酸中毒),而胰岛素治疗都未能达到代谢控制的目的。

胰岛细胞移植(pancreatic islet cell transplantation)比全胰移植有很多潜在优势:操作比较简便,费用也更低廉。直到不久以前,在长期免于胰岛素依赖性上,胰岛移植还是令人失望的,但是近来加拿大埃德蒙顿(Edmonton, Alberta, Canada)的一项研究报告提示胰岛移植的结果正在取得进步,可能成为一种治疗选项。在这份12例分析中(中位数随访期10个月),4例糖耐量正常,5例IGT,3例糖尿病稳定(表现为有内源性胰岛素产生,发生低血糖的风险减低)。有趣的是,与糖尿病病人比起来,慢性胰腺炎病人的胰岛移植还要容易一些,这些病人很多都在全胰切除术后,从门静脉内成功实施了胰岛注射。由此得到的启示是:糖尿病病人移植失败,可能是由于免疫抑制药的应用,对异体胰岛移植物发生的慢性低度排异反应,以及自身免疫反应的活化等原因。如果这些估计不错,那么今后使糖尿病病人的胰岛移植取得成功,主要有赖于对胰岛和免疫反应的处置以及胰岛供体的获得,而不是手术操作的进步。

### 糖尿病的预防

随着对两型糖尿病发生机制认识的提高,也使预防糖尿病更接近现实。两份大型多中心预防试验已在美国完成,还有几份试验也已作出安排。

在糖尿病预防计划中,3000例以上已有IGT的超重者被随机分为4组:(1)生活方式作出强烈改变,目的是通过低脂膳食和每周150分钟运动,使体重减轻7%;(2)以甲福明治疗,850 mg 每日2次;(3)以安慰剂治疗,同样每日2次;(4)以曲格列酮治疗,400 mg 每日1次(因考虑肝脏毒性,此组以后停药)。后面3组都接受了有关膳食和运动方面的规范教育。根据糖尿病预防计划外部数据监测委员会的建议,由于已有明确结果,试验提早1年终止。安慰剂组在平均为时3年的随访中,29%发生糖尿病,服用甲福明组为22%,而强化膳食调整和运动组只有14%。●从另一角度来分析,服用甲福明组发生糖尿病的风险比常规医疗组减低31%,而在生活方式上严加干预的病例组,风险减低达58%之多。提示IGT病人(据最近估计,单美国即达2000万人以上)通过生活方式的严格改变(有些病例是用甲福明),就可使发生糖尿病的立即风险大为减低,因此临床医生有责任筛查、鉴定IGT并给予适当治疗。绝经后妇女服用雌激素和孕激素,可使2型糖尿病的发生率减低35%,●但这样治疗的不良效应可能已超过潜在效益(第236章)。

1型糖尿病预防试验的结果近来也已公布。这份研究对1型糖尿病病人的"高危"亲属(按抗体筛查和HLA测型确定)随机分为不治疗和小剂量胰岛素注射组,后者是已成功用于自发性自身免疫糖尿病的啮齿动物模型,防止糖尿病表达的疗法。经过5年的观察,像由临床模型估计的一样,这些"高危"病人中,近60%发生糖尿病,遗憾的是,在胰岛素组和未治组间,发生率并无不同。●1型糖尿病预防试验中,还有一个子课题,是以口服胰岛素的方法,测试中危以上病人的糖尿病预防问题,现仍进行中。还有一些拟议的预防方法,也在研究中。

## 急性代谢并发症

### 高血糖状态

糖尿病病人的代谢失代偿,一般可分为两大类临床综合征,即糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis; DKA)和高渗透压性高血糖状态(hyperosmolar hyperglycemic state; HHS)。虽然DKA一般见于1型病人,HHS见于2型病人,但分类界线往往是模糊的,如HHS可能有不同程度的酮症和酸中毒,而DKA在2型肥胖病人中亦发生较多。虽经严格治疗,二者死亡率

仍甚高:DKA 约5%,HHS 可达15%。两种情况的死亡率皆随年龄而增长,通常都是由于伴随的灾难性疾病(如心肌梗死、脑血管意外、脓毒症等)或急性并发症(如气管呛入、心律失常、脑水肿等)。因此治疗不能只限于胰岛素矫治血糖增高,还须发现和治疗诱发病变,液体和电解质紊乱亦须及时关注。

## 糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒可能先于1型糖尿病的出现而发生,但最常见的情况(>80%)则是发生在已有糖尿病患者,由于并发疾病(如感染)、胰岛素减量不当或漏注(特别是青少年)等原因而陷于此境。常见情况是病中未能相应增加胰岛素治疗而又增加了摄入液量。引起DKA(和HHS)的其他常见情况还有心肌梗死,脑血管意外,酒精中毒或酗酒等,详见表242-9中所列常见诱因。预防DKA须对病人加强"病日"胰岛素和液体处理以及发现血糖剧增及躯体病变时如何在家检测尿酮等内容的教育。

糖尿病酮症酸中毒的三项主要生化改变:血糖增高、酮症和酸中毒,是循环中胰岛素缺乏和反调节激素分泌过多共同造成的。激素失衡促使底物由肌肉(氨基酸、乳酸、丙酮酸)和脂肪组织(游离脂肪酸、甘油)源源入肝,在此迅速转化为葡萄糖(通过葡萄糖异生)或酮体(β-羟丁酸、乙酰乙酸),释放进入循环,释出速率远逾组织运用能力,最终结果是血糖增高(>250 mg/dL)、酸中毒(pH<7.30)和渗透性利尿导致明显脱水及电解质流失。细叩病史,一般都有数日来每况愈下,高血糖症状不断加重的情况。其他表现如腹痛、食欲不振和恶心等。疼痛常在脐周,为持续性痛,可能很像外科急腹症。加之胃肠运动减弱,严重者甚至发生麻痹性肠梗阻,更易造成误诊。呕吐也是一种很有威胁的症状,因为它使病人不能经口补偿渗透性利尿带来的大量液体流失,从而迅速发生严重容量缺失。体检所见主要来自脱水和酸中毒,如皮肤、黏膜干燥,颈静脉压减低,心动过速,直立性低血压,意识功能抑制,呼吸深而快(Kussmaul 型呼吸)等,另从令人不快的带甜味呼吸气息,亦能揭示酮症。

诊断一般都是昭然若揭的,应能即时作出。根据临床表现和血糖严重增高,应立刻引起医生的警惕,测试血清酮体,如有可能还应测定动脉血pH。初期要收集的信息包括全血细胞计数及分类,尿液分析,血清化学测定(生化10项,包括二价阳离子),心肌酶等;肝、胰功能试验亦应考虑。心电图和胸片亦不可少,还应作血、尿及临床情况提示的其他培养。血糖增高程度不一,自250以至1000 mg/dL以上,血清碳酸氢离子降至18 mEq/L以下,阴离子间隙(anion gap)(即血钠与氯+碳酸氢离子之和的差数)增大,一般与血清碳酸氢离子下降幅度为正相关。如病人尚保有充分肾小球滤过率(GFR),能以酮酸阴离子取代氯而由肾排出,则还可发生血氯增高。动脉血pH减低度,视呼吸代偿情况而定,轻度病例pH范围为7.20~7.35,严重病例可降至7.00以下。通常临床症候的轻重,更系于酸中毒程度,而非血糖增高幅度。因此动脉pH被广泛用作DKA程度的参照指标。有时可因伴有一定程度的代谢性碱中毒(如因呕吐或应用利尿剂所致),而使酮症酸中毒的实际程度掩匿不显。故如阴离子间隙增加过甚,非碳酸氢离子水平所能解释,即应想到这种可能。糖尿病酮症酸中毒的其他实验室改变还有血清钠减低(由于高渗透压性和水分自细胞外向血管内转移)、肾前性氮质血症和高淀粉酶血症(一般并非来自胰,但可能误认为胰腺炎)。诊断糖尿病酸中毒时,钾、磷酸盐和镁浓度可能正常,亦可增高或减低。但是这些电解质的大量缺失都会伴有渗透性利尿,在治疗期间即甚

**表242-9**

**糖尿病性酮症酸中毒和高渗透压高血糖状态的诱发因素**

**三大常见诱因**

感染(30%~50%):肺炎,尿路感染,脓毒症,胃肠炎等

胰岛素治疗不足(20%~40%):包括病人不合作,胰岛素泵失效等

心肌缺血/梗死(3%~6%):糖尿病患者常"寂静"无闻

**其他诱因**

脑血管意外

颅内出血(如硬膜下血肿)

急性肺栓塞

肠/肠系膜血栓形成

肠梗阻

急性胰腺炎

乙醇中毒/酗酒

肾衰竭(±腹膜透析)

严重烧伤,体温过高或过低

内分泌紊乱:Cushing 综合征,甲状腺毒症,肢端肥大症

全胃肠道外营养(静脉营养)

药物

- 心血管药物:β-阻滞剂,钙通道阻滞剂,利尿剂,二氮嗪,恩卡尼
- 免疫抑制剂,包括皮质激素等
- 其他:抗精神病药,苯妥英钠,西咪替丁,喷他脒,L-门冬酰胺酶

明显。

分析血清或尿酮体时要特别引起注意。由于β-羟丁酸和乙酰乙酸定量测定不是都能立即做到的，故须以血清稀释和试条（“Ketostix”）或试片（“Acetest”）法作血酮体定性试验，以迅速作出诊断。这些方法都是利用硝普盐与乙酰乙酸反应。但丙酮与硝普盐反应很弱，而β-羟丁酸则根本不会发生反应，故试验结果有时失之过低而给人以误导。不仅如此，由于细胞内酸中毒的存在，β-羟丁酸水平常远高于乙酰乙酸，从而使得酮症酸中毒的实际程度更加隐匿不显。反之，胰岛素治疗开始后，硝普盐反应又给人酮症酸中毒的“虚假”印象，持续若干小时甚至数日，原因有二：(1)β-羟丁酸转化为乙酰乙酸，给人以酮体水平增高的假象；(2)非酸性丙酮从末梢循环中清除甚慢。

## 高渗透压高血糖状态

过去称为高血糖高渗透压非酮症状态（昏迷），现在改称高渗透压高血糖状态（hyperosmolar hyperglycemic state；HHS），以突出它的两大要点：(1)HHS时可能存在的不同程度的酮症（ketosis）（和酸中毒）；(2)最常见于无昏迷状况时的感觉异常。实际上，真正陷于明显昏迷境地的HHS只有10%，而无任何意识迟钝的百分数亦与此同。HHS的标志是严重高渗透压状态（>320 mOsm/L）和高血糖（>600 mg/dL）。血糖剧烈增高，是由于病人不能充分饮水，以与剧烈渗透性利尿保持平衡；由此引起的肾功能障碍，使经肾排出的葡萄糖更为减少，亦使血糖增高更甚。但与DKA不同，HHS时一般没有严重酸中毒及酮症，不过有些内源性胰岛素分泌减少的2型糖尿病病人，在躯体病变时抗调节激素产生增多的情况下，可能不能充分抑制酮体的产生。好在HHS病人门静脉中胰岛素浓度比DKA病人高，因此肝内产生的酮酸较少，酸中毒只属轻度。而HHS病人如未同时伴有酸碱紊乱，动脉pH很少会降至7.30以下，血清碳酸氢离子也很少会降至18 mEq/L以下。

高渗透压高血糖状态时，临床病程轻重和意识清醒水平一般与渗透压增高程度和持续时间为相关性，临床病征显示脱水深重，胃肠症状不像糖尿病酮症酸中毒时多见。但常有神经症候存在（常为可逆性），包括癫痫大发作（grand mal）和局灶性发作（focal seizures）。伸跖反射（extensor plantar reflexes），失语（aphasia）、偏侧感觉或运动缺失，原有器质性意识综合征加剧等。实验室检查主要表现为糖尿病失控及脱水的影响；肾功能障碍，血红蛋白增高；由于基础性肝脂肪变性（hepatic steatosis），肝功能试验亦常有改变。虽然血糖严重增高预计会使测定的血清钠水平减低，但由于脱水深重，血钠测定“正常”甚至“增高”者亦屡见不鲜。血清渗透压浓度（serum osmolarity）本身亦可直接测定，或由下式推导，式中未用尿素，因为它能在体内自由扩散，故对渗透压梯度的影响甚微：

$$\text{有效渗透压浓度(mOsm/L)} = 2[\text{测得 } Na^+ + K^+ (\text{mEq})] + \frac{\text{葡萄糖(mg/dL)}}{18}$$

## 处理

两种血糖增高状态的初期治疗目标都是补充液体和电解质缺失，使血糖增高缓渐得到矫治。酮症酸中毒除非已甚严重，一般通过这些处置即能矫治，无需特别治疗。ADA处理原则见图242-10，此处再加扼述。治疗高血糖状态时，要特别注意治疗引发病变和药物治疗期间可能发生（或引起的）并发症。

治疗初期主要考虑的是恢复血管容量，矫治灌注不足，恢复胰岛素敏感性。DKA时全身水分和钠缺失巨大（分别为5~10 L和约5~10 mEq/kg），HHS时缺失更甚，故须立即引起关注。虽然水分流失比钠更甚，但初期一般仍以选用等渗生理盐水（0.9% NaCl溶液）为宜，以尽快恢复血管内容积。液体补偿方案虽不尽同，但通常是在第1小时内输入生理盐水1 L，以后根据矫治的血清钠和病人血流动力学情况，继以0.45%或0.9% NaCl持续输注。输注速率也应按病人的生化和临床情况（如尿量、内在心血管疾病等）酌为调整（一般为250~500 mL/h）。儿科DKA病人一般更多选用等渗溶液，因为他们输注等渗溶液时由于水分向细胞间隙转移而发生脑水肿的可能性，比用低渗溶液时要小。治疗期间，一旦血糖降至250~300 mg/dL以下，即应增添葡萄糖于溶液中，以防最终发生低血糖，减少脑水肿的风险。

虽然DKA和HHS时都有胰岛素抵抗，但也无需使用超生理量胰岛素，因其更易发生低钾和低磷酸盐血症以及迟发性低血糖。典型胰岛素补偿疗法是先突击性静脉注射剂团量胰岛素，可按每公斤体重0.15 U速效（普通）胰岛素给予，以后继以0.1 U/(kg·d)。HHS时可用更小剂量。静脉注射胰岛素，是向靶组织提供胰岛素的最可靠方式，特别是对末梢血流减

少的容量高度缺失的病人。如静脉注射已不可能，可由肌肉或皮下注射。最好是使血糖按预期速率稳定下降[约50～80 mg/(dL·h)]，如此在以胰岛素开始矫治后，即应严密监测血糖，确定下降速率是否适当。

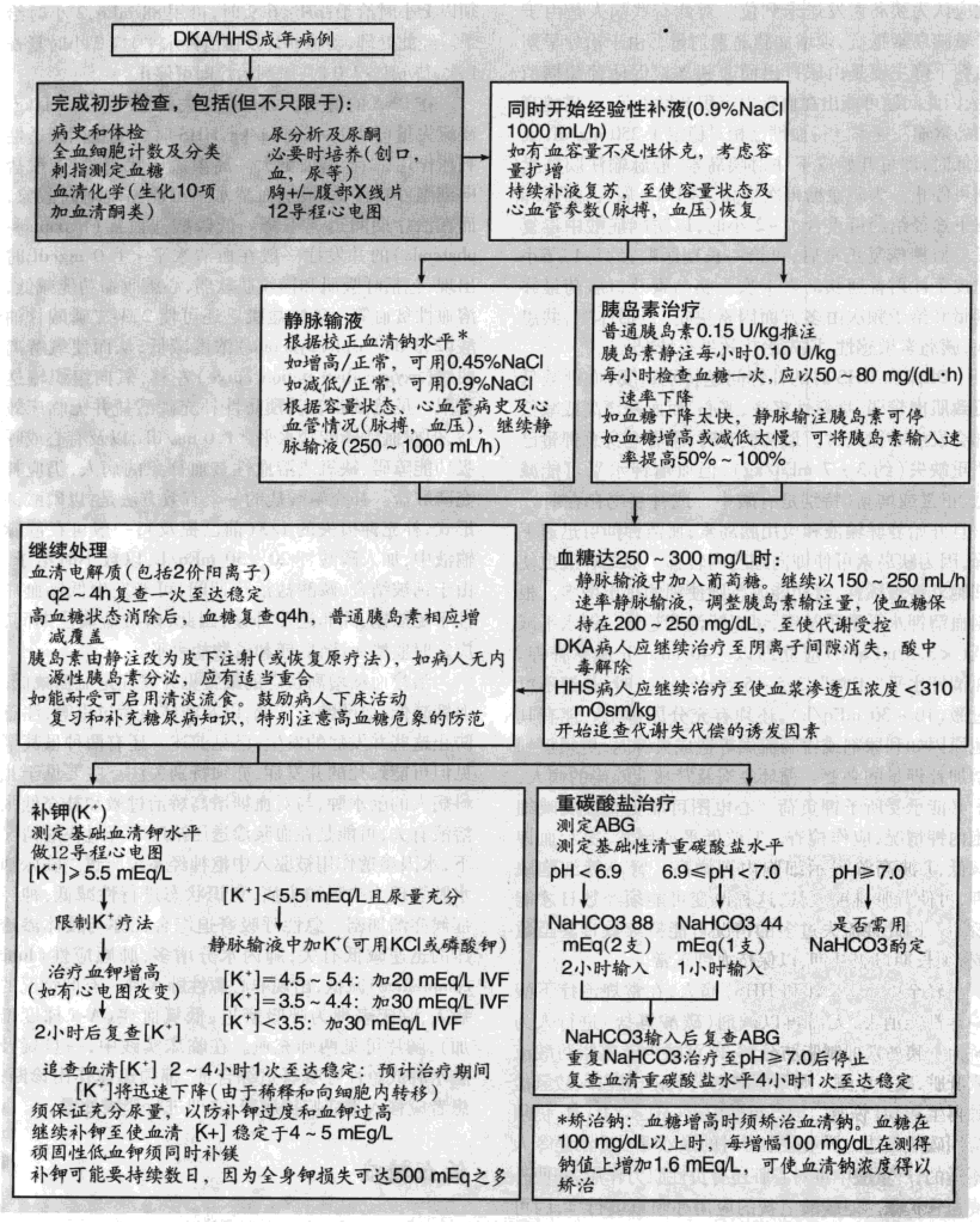



图 242-10 糖尿病酮症酸中毒(DKA)和高渗透压性高血糖状态(HHS)的处理。

血糖下降不可过快，特别是对幼儿，因为下降过快可能发生脑水肿。

回顾治疗过程时，有一点很重要，即如血糖未降，就应认为胰岛素发送未到位。对此有些病人是由于严重胰岛素抵抗，须增加胰岛素剂量。由于治疗早期血糖下降主要是由尿排出而非胰岛素促使葡萄糖消耗，因此问题可能出在血管内容积补偿不足，无需提高胰岛素输注速率。待血糖已相对稳定于 250 mg/dL 或更低时，即可开始皮下注射胰岛素，静脉输注胰岛素则可停止。为防血糖再次增高，对 DKA 病人，静脉和皮下途径给药可重合 1 ~ 2 小时，以防酮症酸中毒复发。血糖恢复正常后，可给一长期医嘱：约每4 ~6小时皮下注射普通胰岛素 1 次。胰岛素及口服药最终剂量和给予频次由多方面因素决定，包括体型，共患病，胰岛素敏感性，原先治疗效果等情况。

DKA 和 HHS 时的补钾问题特别重要，血钾减低可致肌肉较弱，痉挛性疼痛，恶心，而血钾增高或减低都会发生心律失常。最初检查时，患者全身总钾量已严重缺失（约 3 ~ 7 mEq/kg)，但血清钾水平可能减低、正常或增高（特别是有酸中毒或肾衰竭存在时）。一旦开始静脉输液和应用胰岛素，血清钾即可迅速下降，因为胰岛素可使钾向细胞内转移。加之补液也使细胞外钾被稀释，肾功能改善则使钾的排出增多。根据血清钾水平酌予补钾，可以矫治此趋势。钾水平减低（ <3.5 mEq/L）应立即以 ~40 mEq/h 速率补钾。血清钾水平“正常”（3.5 ~5.5 mEq/kg）时，补钾不可过激（10 ~ 30 mEq/h），还须有充分尿排出。伴有其他原因如利尿剂或胃肠流失等造成失钾时，更须想到增加补钾量的必要。循环衰竭及肾功能障碍的病人，未必能承受所予钾负荷。心电图可能更直接反映细胞内钾情况，应作检查。T 波低平或倒置，提示血钾减低，T 波高耸提示细胞内钾增高。肾小管细胞缺钾，可使肾脏排钾更甚，这种改变可能须经数日才能矫治。因此钾流失过多的情况可能持续数日甚至数周，须长期口服补钾，以保持血钾正常。

轻至中度 DKA（和 HHS）病人，在常规治疗下酸中毒都能消失，无需再以碱剂（碳酸氢盐）进行人为矫治。胰岛素抑制脂肪分解，即可减少游离脂肪酸流入肝脏，减少生酮。剩余酮酸则被氧化，继以碳酸氢盐的再生和 pH 恢复。但严重酸中毒（pH <7.0）时，仍须应用碳酸氢盐。严重酸中毒时的强烈呼吸冲动是令人不适的，严重酸中毒对心脏还有负性肌力作用，并使外周血管扩张。但碳酸氢盐的应用亦须审慎行事，因可能诱发低钾血症，而血清钾浓度减低则可引发心律失常。此外，由于氧血红蛋白解离曲线的突发左移，碳酸氢盐还能影响氧向组织的输送。碱剂治疗应给小量，并须从缓：pH 6.9 ~7.0 时 44 mEq（1 支）的碳酸氢钠须以 1 小时给予；pH <6.9 时，可用 88 mEq，2 小时给予。经此处理，动脉 pH（及血清钾水平）应 2 小时复查 1 次，待 pH >7.0 时，碱剂治疗即可停止。

在 DKA 的情况下，磷酸盐流失平均 3 ~7 mmol/kg，镁流失量可达 1 ~2 mEq/kg，HHS 时由于长期渗透性利尿作用，二者损失更大。高渗透压状态时，磷酸盐向细胞外转移，故最初血清水平可能出现增高假象，而在治疗期间迅速下降。低磷酸盐血症（hypophosphatemia）的并发症一般在血清水平 < 1.0 mg/dL时出现，包括呼吸肌和横纹肌软弱，心脏收缩功能减低，溶血性贫血等。磷酸盐匮乏还可使 2，3-二磷酸甘油酸（2，3-diphosphoglycerate）浓度减低，从而使氧解离曲线（oxygen dissociation curve）左移，氧向组织输送受限。虽然试验表明预防性补充磷酸盐并无临床效益，但对血清磷酸盐水平 <1.0 mg/dL，以及有心或呼吸功能障碍、缺氧或溶血性贫血征象的病人，仍应补充磷酸盐。补充磷酸盐的一个有效方法是：以磷酸钾形式，补充钾损失的 1/3（前已提及）；一般可在静脉输液中，加入磷酸钾 20 ~ 30 mEq/L，以数小时给予。由于钙被结合，磷酸盐治疗期间，可能发生低钙血症性手足搐搦，除非还予补镁；因此，磷酸盐输注期间，应定时监测血清钙、镁和磷酸盐水平。

治疗血糖增高状态的最常见并发症是血糖减低，血钾减低，血磷酸盐减低，以及液体负荷过重等，注意防止这些并发症的发生，已见前述。还有两种虽甚罕见但可能致死的并发症，亦须特别关注。主要见于儿科病人的脑水肿，与对血糖增高矫治过激和补充低张溶液有关，可能是在血浆渗透压浓度下降过快的情况下，水因渗透作用被驱入中枢神经系统所致。临床脑水肿表现为嗜睡和头痛，意识状态进行性减低，神经症候亦渐加剧。急性呼吸窘迫综合征亦与胶体渗透压的迅速减低有关，肺内水分增多，肺顺应性（lung compliance）减低，出现非心源性肺水肿。有此情况的病人，临床表现为呼吸窘迫，低氧血症（A-a 梯度增加），胸片可见两肺充血。在临床实践中，一旦疑及脑水肿或急性呼吸窘迫综合征，都须迅速作出诊断；患者应移入重症监护病房，立即进行严峻处置。

## 低血糖症

严重低血糖是 1 型糖尿病病人最常见的并发症，

几乎所有病人每年至少都有一次显性发作。还有相当百分数的病人发生需要医疗处理的严重低血糖。近来对1型糖尿病病人以持续血糖监测所作研究证明:低血糖发生率之高,令人震惊,特别是在夜间。临床上低血糖症状是自主神经兴奋性和脑功能改变引起的。自主神经症状包括出汗,震颤,心悸等,常为低血糖的最早主观警示病征。低血糖所致中枢神经系统症候即神经低血糖症(neuroglycopenia),可能是非特异性的,如疲劳、无力等,也可能是比较明显的神经病征,如复视,口麻,语言迟钝,失用(apraxia),行为失常等。2型病人也能发生低血糖,大多是在胰岛素或胰岛素促分泌剂特别是长效磺酰脲类治疗期间发生的。口服药由于作用时间长,停药长达48小时,低血糖仍可复发,故治疗过程需时更长。

长期而严重的低血糖可使脑遭致不可逆性损害,是人们熟知的,但较轻低血糖发作是否会造成神经系统损害,则尚未尽悉。有些研究证明:有复发性低血糖史的幼儿中,脑电图有改变的较多。但DCCT则指出:在经历平均7年的强化治疗后,即使屡发严重低血糖症的病例,亦无神经精神性改变发现。虽然如此,低血糖能引起癫痫发作、意外伤害,儿茶酚胺效应则可致心律失常,潜含心脏病者尚可致心肌缺血。接受胰岛素治疗的糖尿病病人中,据信约3%~4%的死亡是低血糖所致。低血糖还有深远的社会影响。就个人而言,它能成为病人的最大忧惧,不能从容从事一些日常活动(如驾车),也使病人和医生宁愿小心翼翼地把血糖控制在次佳水平上。但是从现实角度来说,越来越多的证据提示严格血糖控制能防止糖尿病长期并发症的发生,又促使人们追求更为严峻的治疗,这又不可避免地会使发生低血糖症的临床风险增加。因此有必要对糖尿病病人发生低血糖的生理、影响和预防进行深入研究。

非糖尿病患者发生低血糖,能迅速激起一系列代谢反应,促使血糖恢复正常:(1)内源性胰岛素清除;(2)分泌反调节激素;(3)主观感受低血糖促使进食糖类。脑不能合成葡萄糖,储备量也不过数分钟供应量,因此是完全依赖葡萄糖源源不断的供应。如果葡萄糖出循环量超过外源和内源性进入循环量,就会发生低血糖。血糖自动恢复正常,是一个复杂的反应过程,包括内源性葡萄糖生成的激活和外周组织对葡萄糖摄取的减少。当血浆葡萄糖下降至接近低血糖范围(65~70 mg/dL)时,以上改变即被激起。葡萄糖生成增多,是由肾上腺素和胰升糖素的释出促成的,与此同时,内源性胰岛素的释出则趋减少。儿茶酚胺释出引起的低血糖"惊恐"症状(如饥饿,震颤,心悸),进一步促使葡萄糖合成,则是通过刺激肝内糖原分解、调运糖原异生所需底物和使胰岛素生成抑制更甚等完成的。低血糖继续存在时,其他激素如生长激素和皮质醇也会从中协助,通过葡萄糖异生,确保葡萄糖的不断生成。很多因素都能使葡萄糖的摄取减少,包括肾上腺素对胰岛素促使葡萄糖摄取的抑制作用,内源性胰岛素的消失,游离脂肪酸增多以及低血糖本身作用等。有关低血糖代谢反应的深入讨论,另第243章。

由于几方面的原因,1型糖尿病病人发生低血糖的风险大得多。首先,注射胰岛素由非生理途径(如皮下贮点)进入循环,是不受因血糖水平降低而发生的调节反应的影响的。而且这些病人尽管仍能对其他刺激作出胰升糖素回应,但在低血糖时的释出反应则已削弱甚至不复存在,此中原委迄未明了。大多数病人的胰升糖素反应缺陷,都在2~5年后出现,大约也在这个时期,完全进入胰岛素依赖状态。因此他们只能深深地寄托于肾上腺素的释放功能。遗憾的是约近半数1型糖尿病病人,在经历10年以上病程后,肾上腺素对低血糖的反应功能也会发生特异性减低,也使低血糖的发生风险增加。与此同时,1型糖尿病病人发现低血糖并进行矫治的能力可能也已削弱。低血糖时发生的激惹和精神错乱,也会影响一些病人对低血糖发生原因的识别。有些病人已丧失对低血糖发出警示症状的能力,只有在躯体神经功能发生障碍时才能发现低血糖的存在,也可能是不能发现。这种所谓"低血糖失察"综合征("hypoglycemic unawareness" syndrome)与很多因素有关,包括严重低血糖史,长期糖尿病史,自主神经病变等。

对低血糖浑然不觉,常发生在病人转入胰岛素强化治疗时。促使肾上腺素释出、引起肾上腺素能症状的特定血糖水平,可因强化治疗的实施而减低,DCCT中报告的严重低血糖发生增多,至少部分是由于这一原因。造成这种改变的内在机制,是胰岛素强化治疗期间医源性低血糖症发生的增多,现已发现短暂的前驱性低血糖,就可使以后低血糖时的反调节激素释出和相关症状受到抑制,历时数日或数周。但胰岛素强化治疗引起的葡萄糖反调节机制缺陷,似为可逆性,精心防止低血糖,调整治疗目标,仍可恢复,从这点来说,提高自我调治技巧,防止医源性低血糖症的发生是非常必要的。持续血糖监测可以对胰岛素治疗作出更加精密的调整,预料也能使低血糖失察和对抗调节反应削弱的情况有所改善。

## 慢性糖尿病并发症的发生机制

有关糖尿病的微血管和神经并发症的发生机制复杂,仍未尽悉。对葡萄糖所致细胞损伤,研究最多的两项机制是晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end-products;AGES)和加速多元醇通路及由此所致蛋白激酶C活化。这些以及其他有关情况将在此作一简要讨论。

蛋白质在体内很易糖基化,与葡萄糖的高峰水平直接相关。此过程的相对无特异性,是由于非酶糖基化不仅涉及血红蛋白,还与血清和膜蛋白、LDL、末梢神经蛋白(微管蛋白〈tubulin〉)和结构蛋白等有关。因此高血糖对细胞和结构蛋白的广泛饰变,就可能引起长期并发症。长命蛋白(如胶原、层黏素〈laminin〉)非酶糖基化产生的晚期糖基化终末产物,已发现不同组织中皆有此物聚集,包括肾和血管。实验性糖尿病动物中,抑制晚期糖基化终末产物生成,不但能减少组织中这些终末产物的沉积,还能在血糖水平并无改变的情况下,抑制肾小球容积扩大和尿蛋白排出。

在多元醇通路(polyol pathwway)方面,细胞内醛糖还原酶(aldose reductase)活力增高,可使山梨糖醇(sorbitol)和果糖(fructose)聚集,引起渗透性细胞损伤,谷胱甘肽抗氧化活力减低(由于$NAD^+$减低),促使二酰基甘油(diacylglycerol)形成,由此又可使蛋白激酶C特异同工型(isoforms)激活。刺激转化生长因子β(transforming growth factor β)释出,并在细胞增生及血管通透性上发挥重要作用。醛糖还原酶抑制剂和特异性蛋白激酶抑制 治疗效益,在糖尿病动物模型中都已得到证明,但在人类有何功效现仍未详。

葡萄糖损害细胞功能的其他可能机制还有(但不仅限于):(1)活性氧(过氧化氢,超氧化物)形成;(2)激活细胞因子(血管紧张素Ⅱ,内皮缩血管肽);(3)生长因子刺激;(4)基膜糖胺聚糖(glycosaminoglycan)匮乏。针对这些机制的治疗措施现正研究中。

微循环的血流动力学改变可能也与微血管病有关。由于跨小球压力梯度增加,肾脏GFR增加超过血浆流量增长的程度。有人认为,肾小球压力增高,促使蛋白和晚期糖基化终末产物通过肾小球排出,随着时间推移,它们在肾小球系膜的聚集,将促使系膜细胞增生和基质生成,最终导致肾小球硬化(glomerulosclerosis)。受累程度较轻的肾小球将发生代偿性超量过滤(compensatory hyperfiltration),但最终仍将因进行性肾小球损害而终止。临床研究支持这个观点。单侧肾动脉狭窄可使患肾的糖尿病性病理改变减轻,而可使肾小球内压力减低的血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂则能使糖尿病性肾病的发展减慢。与糖尿病有关的微循环静水压增高,可能也会促使大分子物从全身毛细血管的渗漏。

以上理论可以预示DCCT报道的并发症甚少或无病例,是受惠于良好的血糖控制。但已发生严重损害的病例,是否亦能同样受惠,则尚未尽悉。更新甚慢而又已发生广泛糖基化的蛋白,是不会因高血糖的矫治而立即受益的。而且肾病的血流动力学理论也提示:肾小球损伤一旦引起代偿性超常过滤,无论代谢状态如何,损伤还会在剩余肾小球中继续进行。

## 糖尿病性视网膜病

糖尿病性视网膜病(diabetic retinopathy)是视网膜微血管系统发生的进行性病理性改变,使视网膜一些区域失去灌注,血管通透性增加,出现病理性增生。在美国,糖尿病是20~74岁间失明的主要原因。控制不良的1型糖尿病病人中,约25%于诊断5年后发生视网膜病,10年时60%有之,15年时已达95%以上。糖尿病病人失明的,约为对照者的25倍,以病程不少于15年的病人中最多,此时已为晚期视网膜病。1型糖尿病病人中,约10%~15%将陷于法定失明境地("好眼"视力≤20/200)。2型糖尿病病人失明率虽较低,但因此型糖尿病发生率高,因此由其所致视力严重缺失者人数更多。

视网膜的最早改变称为**轻度大量增生性糖尿病性视网膜病**(轻度NPDR)。1型糖尿病病人一般于诊断3~5年后出现。轻度NPDR的最早征象是微血管瘤,最常发生在毛细血管闭塞处。以后由于血液和脂蛋白外渗而出现视网膜点状出血(圆形出血,边缘模糊)和"硬"渗出物(大小不一,边缘锐利、发黄)。神经纤维层梗死即"棉絮状出血点"或"软"渗出物,可以白色或灰色圆形肿胀出现。这些损害一般不影响视力,发展为高危增生性糖尿病(PDR)(见后文)的风险,5年时约为15%。**中度NPDR**的特征是视网膜内毛细血管改变,包括静脉管径改变所致毛细血管扩张和通透性增加。以后的改变称为**重或极重度NPDR**,包括进行性视网膜毛细血管丧失和缺血,并可进一步发展为广泛性出血、渗出和微血管瘤。病程5年时,由中度和重度NPDR发展为高危PDR的风险分别为30%及60%。

**增生性糖尿病性视网膜病**有新血管生成(neovascularization),即由视网膜内面或视乳头长出新血管和纤维组织丛。早期增生性改变只限于视网膜,以

**表 242-10**

**糖尿病性视网膜病的治疗和随访原则**

| 视网膜病分期 | 全视网膜PC | CSME时局部PC* | 随访 |
|---|---|---|---|
| 无或轻微 NPDR | 不作建议 | 可能 | 12月† |
| 轻至中度 NPDR | 不作建议 | 也许 | 6~12月† |
| 重至极重 NPDR | 可能 | 建议 | 2~4月 |
| 早期 PDR | 也许 | 建议 | 2~4月 |
| 高危 PDR | 建议 | 建议 | 2~4月 |

*如视网膜病与CSME并存，治疗CSME的局部PC必须在全视网膜PC之前进行。

†这些病人如还有CSME，应建议2~4月随访一次。

CSME＝临床显著黄斑水肿；NPDR＝非增生性糖尿病性视网膜病；PC＝光凝固术；PDR＝增生性糖尿病性视网膜病。

仿 Aiello LP, et al. Diabetic retinopathy (Techical Review). Diabetes Care, 1998, 21: 143-156.

后侵入玻璃体即为**高危 PDR**。这已进展到终末期，新血管的纤维化和收缩，可致视网膜脱离和出血，也是造成失明的最重要因素。有时新血管侵入虹膜和前房，引起闭角青光眼，亦使视力受到严重威胁。

由于黄斑血管渗漏所致临床明显黄斑水肿(clinically significant macular edema; CSME)，有时伴有上述视网膜病变。眼底检查如黄斑有"硬"渗出物，即提示CSME，可再由裂隙灯活组织显微镜检查(slit lamp biomicroscopy)确定。黄斑病变一般以2型糖尿病病人为多，也是造成他们失明的重要病因。CSME的治疗应与其他类型糖尿病性视网膜病同时进行，后文另有陈述。

## 治疗

目前对糖尿病性视网膜病，内科治疗目的是控制病情发展的危险因素。严格控制血糖的价值已被DCCT证实：通过强化治疗，对视网膜病的一级预防作用是可使其发病风险减低76%，给人留下深刻印象。二级预防方面，早期NPDR病人通过强化治疗，可使发生重度NPDR即PDR的风险减低47%，需作激光治疗的风险减低51%，发展为CSME的风险减低26%。

内科治疗的其他目标，都与视网膜损害加速有关，包括：(1)高血压；(2)血脂增高；(3)治疗肾病；(4)妊娠期间周密随访，此时视网膜病因原有糖尿病(不是妊娠病)而加速发展。

视网膜病的手术治疗目的是使病变发展放慢，因为基础视力已很难恢复了。1980年代的大规模前瞻性临床试验如糖尿病性视网膜病研究(DRS)和糖尿病性视网膜病早期治疗研究(ETDRS)都已明确：如视网膜病已危及视力，光凝固术(photocoagulation)是首选疗法。现在大多数PDR病人和某些严重NPDR病人主要都以散射(全视网膜)光凝固法治疗；如因技术原因或病变广泛，不能以激光治疗，可能须作冷冻疗法(cryotherapy)及玻璃体切割术(vitrectomy)。CSME几乎普遍都以局部光凝固法治疗，但NPDR改变甚微或无的病人也许例外，这些病人可选择2~4月1次的严密随访。Aiello等通过全面技术复习提出的治疗原则如表242-10所示。注意决定治疗不但要看视网膜病分期和CSME程度，还要考虑病人的一般内科情况，随访合作度和对侧眼情况等条件。

以上这些考虑，要求医师必须对有可能发生视网膜病和失明的糖尿病病人，作出前瞻性鉴定。但是非专科医师包括住院医生、实习医生和糖尿病专家等都知道，要他们作出视网膜病分期诊断是很难的；研究证明能由他们作出正确诊断的病例不到一半。因此应请有经验的眼科医生全面检查，包括散瞳眼底检

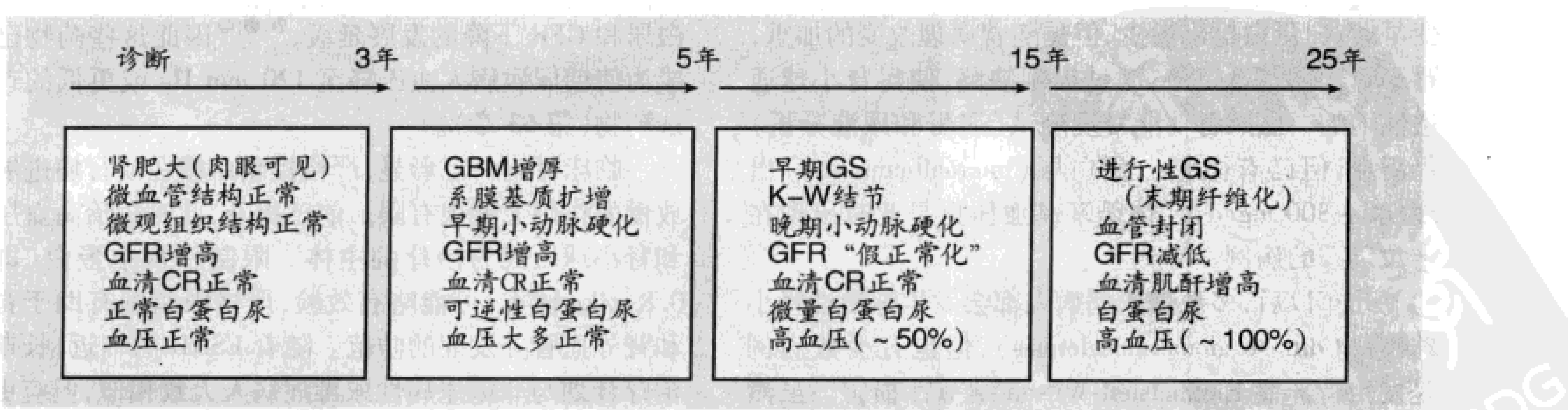



**图 242-11** 1型糖尿病病人糖尿病性肾病自然病史。听容未治，多数病人不出10年在血清肌酐增高(反映GFR减低约50%)后都将发展至末期肾病(ESRD)。所幸早期干预如控制血糖，服用血管紧张素转化酶抑制剂及降压治疗，可使此过程放慢。CR＝肌酐；GBM＝肾小球基膜；GFR＝肾小球滤过率；GS＝肾小球硬化。

查,眼压测定(tonometry),裂隙灯活组织显微镜检查等。最近 ADA 又明确表态,建议 1 型糖尿病病人应在诊断后 3~5 年内、2 型糖尿病病人诊断时即应作眼科检查。有两种特殊情况须加说明:(1)由于儿童在青春期很少发生视网膜病,因此早发性 1 型病人 10 岁前一般无需筛查;(2)由于视网膜病在妊娠期间发展加速,因此已有糖尿病患者妊娠初三月都须检查。所有病人每年至少随访 1 次,无视网膜病的 2 型糖尿病病人可能例外。但即使对这些病人,ADA 也建议每年检查 1 次,不要失去随访,从中找出眼病发展较剧的病例。

## 糖尿病性肾病

糖尿病性肾病所致末期肾病(end-stage renal disease;ESRD)是发病和死亡的主要病因(第 118 章),特别是对 1 型糖尿病而言,在美国约见于 30%~35% 病例。2 型糖尿病的肾病发生率虽只有一半(部分也与他们的预期寿命较短有关),但在以 ESRD 前来就医的糖尿病病人中仍占绝大多数。总的来说,糖尿病是美国 ESRD 的主要病因,约占 ESRD 的 1/3 以上。

2 型糖尿病病人的肾病自然病史所知较少,1 型糖尿病病人则已有充分报道(图 242-11)。刚作出诊断后,肾小球超滤(glomerular hyperfiltration)是最突出特征。在此期间肾脏发生肥大性改变,肾血流增多,肾小球容量增大,跨球压力梯度(transglomerular pressure gradient)增加,所有这些都可使肾小球滤过率(GFR)增高。重要的是这些改变至少部分是血糖增高引起的,因为在对糖尿病强化治疗后,即可减轻。诊断后 3~5 年,早期肾小球损害出现,表现为肾小球基底膜增厚,系膜基质扩增,小动脉硬化。肾小球改变早期,白蛋白排出尚少,但是随着病理改变的加重,肾小球功能已不完整,滤过出现缺陷,使得肾小球通透性增加。虽然肾功能常规测试(肌酐和尿液分析)仍正常,但已有微量白蛋白尿(microalbuminuria)出现(30~300 mg/d)。体循环高血压也是此时出现在半数以上的病例。

几年以后,多数糖尿病病人都会发生弥漫性肾小球硬化(diffuse glomerulosclerosis),但也有少数病例是发生特异性 Kimmelsteil-Wilson 结节性损害。虽然在整个病程中,病理改变都在不断加重,但少数病例中的广泛性肾小球硬化,已足以构成 ESRD,他们的明显白蛋白尿(>300 mg/d),是从诊断后约 15 年开始出现的。此后不久,大约经过 3~5 年,GFR 即每况愈下,持续减低(减幅≥10 毫升/分/年),最终导致血清肌酐的增加。大量蛋白尿和肾综合征(nephrotic syndrome)都常见,并常在发展为 ESRD 前出现。血清肌酐一旦增高(反映 GFR 减低已约 50%),多数病例不出 10 年都将进入 ESRD。不过这个过程差异很大,特别是在 2 型糖尿病病人中,他们的中度蛋白尿可能持续数年,肾功能未见明显减低。监测肾衰竭进展有一简便而实用的方法,即以血清肌酐倒数与时间函数作图。它能对治疗干预和何时须作肾补偿治疗作出更好评估。

糖尿病性肾病的发生,现知还有几种危险因素,即病程长短,糖化血红蛋白水平增高,以及同时存在的高血压、高血脂和抽烟等情况。种族背景现知也有重要影响,这由美国黑人、西裔和美国土著人中肾病发生率高亦可得到印证。患者家族中同病率(concordance rate)亦高,1 型和 2 型糖尿病家族研究都发现:患者同胞手足中,肾病发生率增长 3~4 倍。

## 治疗

肾病的治疗已成为近年来研究的重点,它在很大程度上决定于病变所处阶段(病期)。糖尿病早期(微量清蛋白尿出现前),严格控制血糖极为重要。DCCT 证明:强化治疗可使 1 型糖尿病病人中微量白蛋白尿减少 39%,明显白蛋白尿减少 54%。UKPDS 对 2 型糖尿病病人的研究,结果也与此相似,但由血糖控制使微量和明显清蛋白尿减低的幅度较小,分别为 24% 和 33%。血压正常的 2 型糖尿病病人,ACE 抑制剂治疗可使微量白蛋白尿的产生推迟,这与它的降压作用似只部分有关。应用 ACE 抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂所作随机试验都一再证明:可使蛋白尿和 GFR 下降的发展延缓,●●●因此这些药物已成为使糖尿病病人血压降至 120 mm Hg 或更低的首选药物(第 63 章)。

临床肾病一旦彰显,严格控制血糖在使肾病进展放慢的作用上就很有限。前已提及,此时矫治高血压和肾小球压成为治疗的主体。限制膳食中蛋白(即 0.8 g/kg 体重)可能略有效验,严格限脂则有助于肾和肾外血管并发症的防范。随着 ESRD 的临近,长期治疗计划与非糖尿病性尿毒症病人大致相似,但应更快启动。糖尿病病人对尿毒症的耐受性,不如非糖尿病性同样病人,这是人们熟知的,蛋白流失加速,高血压控制更难,广泛性动脉硬化和心血管病发生亦多。目前 ESRD 病人的治疗选项有血透析,腹膜透析,肾

移植,肾胰联合移植等。这些选项如何抉择为是,极为复杂(非本章所能包容),必须因人制宜,精心权衡。此外还须指出与两种透析和脏器移植相关的死亡率,糖尿病病人都比非糖尿病病人高,一般是由于心血管偕发病,加之血管功能障碍等并发症的发生,糖尿病病人也比非糖尿病病人快。

还须简要提及:肾小球肾病不是糖尿病病人泌尿生殖系统唯一常见病变。糖尿病妇女中,无症状细菌尿和肾盂肾炎发生率即高出一倍,这是几种因素造成的,包括自主神经性膀胱功能失常,脏器灌注减少,糖尿等。1/3 以上糖尿病病人伴有肾乳头坏死,肾动脉狭窄亦较多。血钾增高是糖尿病的另一常见并发症,与很多因素有关,如胰岛素缺乏,代谢性酸中毒,GFR 减低,服用 ACE 抑制剂,以及肾功能障碍老人常见的低肾素血症性低醛固酮血症(hyporeninemic hypoaldosteronism)等。此外,糖尿病病人为放射线检查注射造影剂后,发生氮质血症并发症的风险也很明显,因此放射线检查前后的静脉输液处理对这些病例至关重要。

## 糖尿病神经病变

有症状并可能造成病废的神经病(neuropathy),约见于近半数糖尿病病人。通常都是对称性的,但亦可为局灶性,自主神经系统常亦同时受累。对称性神经病变的发生率,1、2 型糖尿病患者殆约相似,而局灶性神经病变则以年龄较大的 2 型糖尿病病人为多。糖尿病是发达国家神经病变的最常见病因,也是皮肤溃疡不愈合和截肢的主要病因。

所谓**糖尿病神经病变**(diabetic neuropathy)是指一大类临床综合征,从中亦可看出致病因素的复杂相互作用。比较隐匿的慢性神经病变可能是代谢因素引起的,而比较急性的自限性神经病变最可能是血管性病因。神经病变患者的神经,可因神经生长因子(nerve growth factor)减少而使其增生能力受到限制。1 型糖尿病病人还可能涉及自身免疫机制,自主神经束可见单核细胞浸润,血清中可能有针对交感神经节的补体结合抗体。由于糖尿病神经病变病因多,因此目前临床分类主要依据临床表现,包括局灶性,弥漫性,自身免疫性等。

## 临床表现

局灶性糖尿病神经病变(单神经病,mononeuropathies)一般都以疼痛出现,但运动缺失及深腱反射异常者亦有之。起病常甚突然,提示为血管性病因。虽然任何脑神经和末梢神经都能受累,但最常见部位则是动眼、正中、桡及腘外侧神经。疼痛性桡神经病变也可能发生在 1 支以上脊神经根分布区,临床上很易误作内部脏器病变及疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia)。局灶性神经病变因系自限性,因此治疗上一般皆为控制疼痛,必要时理疗,保持受累肌群功能。局灶性神经痛通常皆为自限性,平均病程 6~8 周,也可转为慢性,但较少。围困(压迫)综合征(entrapment syndrome)在糖尿病病人中较为常见,特点为起病徐缓,进展缓慢,持续存在。受压部位有正中神经(腕管综合征),尺、桡神经,下肢神经如腘外侧、腓、足底等神经,亦可受累。围困综合征姑息治疗可用夹板及抗炎药,根治可做手术矫治。

远端对称性(感觉运动性)多神经病变是糖尿病时最常见的神经综合征。所有体神经都可受累,但以手足远端感觉运动神经受累最多。一般好侵害感觉纤维,小的无髓鞘 C 纤维(传递痛觉和温度)及较大的 Aδ/Aβ 纤维(传导触觉、振动觉和本体感觉)皆可受累。远端神经病变早期多无症状,检查所见改变也很隐匿,如振动觉、轻触觉、两点判别和温度敏感性等的丧失。一旦发生症状,患者一般反映肢体远端麻木或麻刺,常为典型袜或手套式分布。疼痛亦常见,可能是 C 纤维痛(烧灼性,感觉迟钝〈dysesthesia〉,异常性疼痛〈allodynia〉等),或为大纤维型如啮咬样或牙痛样疼痛。也可能是自发性短促刀刺样剧痛。不作处置,各型疼痛都会逐渐加重,夜间常更加剧,感觉运动功能亦可进行性丧失。后期感觉丧失严重,手足小肌萎缩,出现感觉性共济失调及神经病性关节病(Charcot 关节)。整个神经病变过程中,足部任何部位皆可发生溃疡,但以晚期病例居多。治疗一般侧重于控制疼痛和使症状发展放慢。急性感觉神经病变是起病迅速的对称性多神经病变,一般是在代谢失控(如 DKA)或启用胰岛素治疗("胰岛素神经炎")时发生的,此时以 C 纤维的症状为主。急性感觉神经病变的预后一般比慢性好,很多病人都能完全恢复。

近端运动神经病变(糖尿病性肌萎缩,diabetic amyotrophy)虽分类为多神经病变(polyneuropathy),实际上是一个很独特的情况,应该特别关注。此症主要累及高龄 2 型病人,男性较多。典型表现是疼痛初见于股、髋和臀部,以后骨盆近端肌群软弱、萎缩。尤好侵害髂腰、闭孔和骨盆内收肌,梢绳肌和臀肌相对为好。晚期病例已不能由坐位起立(Gower 征)。近

端运动神经病变可能由其他很多病变引起,虽仍以糖尿病所致者居多,但与血糖增高没有直接关系。有关病变如慢性炎症性失髓鞘性多神经病变,单克隆丙球病,血管炎等,这些都是在诊断为糖尿病性肌萎缩前须一一排除的。此型神经病变预后良好,多数可望在12~24月后恢复。故治疗以支持疗法为主。

显症性糖尿病性自主神经病变预后不良。自主神经病变通常伴有糖尿病的其他慢性并发症,并可因破坏局部血流调节而起到促成作用。自主神经病变表现不一。以下是按脏器系统归类的常见症候:

心脏

自主神经病常见的心血管改变是休息时心动过速、心率变异性减低和QTc延长等。糖尿病人运动时的心率和血压反应常有缺陷,加之自主神经调节功能的缺失,使得他们很有可能发生静寂性心肌缺血、充血性心力衰竭和心源性猝死。遗憾的是对这些情况尚无特异治疗可言。近来虽在努力查找有发生心脏并发症风险的病人,但也只能对他们加强随访和适当治疗现有的心血管危险因素。

血管

直立性低血压(postural hypotension)可能是交感性缩血管反应和心脏反射障碍引起的。非神经病因性直位血流淤积(orthostasis)如容量不足、心功能障碍、感染性病因等,诊断前须先除外。倾斜床试验(tilt table testing)有助于确诊。非药物性处置如夜间头高卧位,放慢体位改变时的速度,支持性弹性服装等,轻型病例适用。严重时可能须用药物,一线药物包括盐皮质激素(9-α-氟氢可的松),α-激动剂(米多君,midodrine),含拟交感活力的β-阻滞剂(吲哚洛尔,pindolol)等。可乐定(clonidine)、麦角胺-咖啡因合剂、育亨宾(yohimbine)、奥曲肽(octreotide)和去氨加压素(desmopressin)对适选病例可能也有帮助。但这些药物都常因副作用而使其应用受限,这是给糖尿病病人开药时必须充分注意的。

胃肠道

糖尿病病人常有胃肠功能改变。便秘就是最常见的临床症候。腹泻也是常见症状,可能是多种情况引起的,如胃肠动力亢进(交感性抑制障碍),动力减低合并细菌增生,胰功能障碍,胆盐刺激等。治疗一般是针对内在基础病变,如止泻,广谱抗生素,胰酶,胆酸螯合剂(bile acid sequestrants)(考来烯胺〈cholestyramine〉)等。胃轻瘫(gastroparesis)是一种特殊的糖尿病性功能障碍,通常表现为腹胀、早饱和恶心、呕吐。治疗胃轻瘫应从少食多餐开始,药物可用甲氧氯普胺(metoclopramide),为中枢性多巴胺能激动剂,对胃有胆碱能作用。本品初用有效,但以后疗效可能减低。红霉素作用于胃促动素受体(motolin receptor),亦可考虑,以提高胃动力。

生殖泌尿系

副交感神经配置削弱,可使膀胱张力减低,排空不全,出现尿滴沥(dribbling)和溢流性尿失禁(overflow incontinence)。拟副交感药氯贝胆碱(bethanecol chloride)可能有助于这些症状的恢复,但副作用亦多,如流涎、流泪、腹泻、支气管收缩等,应用常受其限。α-阻滞剂可使膀胱括约肌松弛,但也能使糖尿病病人常见的体位性低血压加剧。晚期膀胱功能失常病例常须间歇导尿甚至留置导尿管。糖尿病男子常有勃起障碍。为此注射局部作用的血管活性药物如前列地尔(alprostadil)和罂粟碱(papaverine),可望收到中等效验,但有发生阴茎异常勃起(priapism)、感染和局部纤维化(反复注射时)的风险。5型磷酸二酯酶选择性抑制剂西地那非(sildenafil),抑制局部环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate)分解,在一氧化氮存在的情况下,可使海绵体①选择性充血。本品在糖尿病时亦已证明有效,但疑有冠心病者须加慎用,尤不可与硝酸盐合用。顽固病变应请泌尿科专家会诊,考虑植入人工阴茎(penile prosthetic)。

汗腺功能失常

糖尿病病人汗液生成失常可使皮肤干裂,也使病人更易发生皮肤感染。可能出现远端无汗,躯体和面部代偿性出汗现象,全身无汗可使病人不能耐热,更易发生体温过高和中暑(heat stroke)。出汗反应减弱,也使糖尿病病人更难发现低血糖症。目前对出汗功能障碍的治疗还只限于行为调整(防止受热),局

①corpus cavernosum,此处原文为corpus callosum(胼胝体),似误。

——译者

部湿化处理,加强皮肤护理。局部交感神经切除术治疗多汗症,只能对严重顽固性病例作此考虑。

## 诊断

糖尿病性神经病变的诊断可能很难,须由周密病史和详尽神经系统检查着手,包括细致的感觉测试(Semmes-Weinstein 单纤丝,两点辨别,128 cps 音叉,湿度辨别等),运动/步态检查,深腱反射等。电生理检查方面,如神经传导速度检查,肌电图等,可用于印证诊断,但须注意无髓鞘 C 纤维神经病是不能以这些方法检出的。神经活检偶亦有助于排除其他病因性神经病,但一般不推荐为诊断项目。如广泛性神经病变症状以感觉方面为主,则在追查病因上尚须包括人类免疫缺陷病毒(HIV)、维生素 $B_{12}$ 水平,SPEP/SIEP(血清蛋白电泳/血清免疫电泳)等,以及疑为卟啉病、重金属中毒及癌旁综合征时所需其他试验。

## 治疗

糖尿病性神经病的早期治疗须包括对血糖的严格控制。DCCT 的研究证明:强化治疗可使神经病变起病放慢 70%,发展为早期神经病变的减慢 57%;而 UKPDS 则证明控制血糖可使振动觉改善。自从大规模多中心试验未能证明重组神经生长因子治疗确有临床功效后,该疗法已被放弃。其他尚在研究阶段的可能疗法还有醛糖还原酶抑制剂,ACE 抑制剂,抗氧化剂 α-硫辛酸(lipoic acid),γ-亚油酸①(神经元膜磷脂的重要成分)等。

神经病变性疼痛已有几种疗法经随机对照试验证明有效。三环抗抑郁剂如阿米替林(amitriptyline),地西帕明(desipramine),去甲替林(nortriptyline)等,疗效中等,小剂量时耐受良好,但剂量渐增,即可出现嗜睡,抗胆碱能效应,而使心律失常加剧,青光眼恶化。抗惊厥药如卡马西平(carbamazepine)和加巴喷丁(gabapentin)也可能有效,但前者能引起血液学改变,而服用后者患者可能反映头晕、头痛及腹泻。局部治疗如辣椒素(capsaicin)(可使轴突 p 物质储备空乏)、可乐定、利多卡因等,亦有中效。其他可以考虑的口服药如美西律(mexiletine)和曲马多(tramadol),前者是口服利多卡因同类物,后者是有阿片活力的中枢作用复摄抑制剂。顽固病例可能要长期应用阿片类,并请经过专业培训的疼痛专家协同处置。

**表 242-11**

**有下肢感觉神经病变的糖尿病患者足护理要点**

| |
|---|
| 切勿赤足行走 |
| 足部不用热水垫和加热垫 |
| 每天注意观察两足(观察足底须用镜) |
| 保持足部清洁和趾间干燥 |
| 皮肤干燥注意润滑防止干裂 |
| 穿大小合脚、衬垫良好的鞋 |
| 新鞋调适(合脚)过程要慢 |
| 夜间另换一双鞋(尺码较大,以适应垂位浮肿) |
| 趾甲应横切平整(一字形修剪),不要修剪过短 |
| 定期访视糖尿病性足护理专家 |

## 糖尿病足

糖尿病足(diabetic foot)的特征是足底出现愈合缓慢的溃疡,后者是在似不明显的外伤后发生的。如不治疗,浅表溃疡可能透入下方组织,引起蜂窝织炎、脓肿、关节脓毒症、骨髓炎等并发症。也可能发生坏疽(gangrene),严重时可能需要截肢(amputation)。总体来说,约 15% 糖尿病病人有过有临床意义的足部溃疡。发生溃疡的危险因素有长期糖尿病,血糖控制不良,同时伴有糖尿病并发症等;视力缺失也使自我护理困难。患者最终可能只有截肢;在美国,非外伤性下肢截肢,半数以上是糖尿病所致。美国每年为糖尿病足溃疡耗资约在 60 亿美元以上。

糖尿病足都有不同程度的慢性感觉运动性神经病变,血管病,自主神经病变,以及免疫功能障碍。由于感觉神经病变,不能察觉轻微损伤,故可因鞋不合脚或鞋内锐器损伤表皮而未觉疼痛。足神经病变还可使本体感觉和足固有肌运动功能失常,影响跖骨头处体重分布,致使跖趾关节"爪变"(clawing)。晚期病例足负荷失常可致反复发生无痛性骨折,正常关节表面亦有改变,形成所谓 Charcot 关节。常伴有主动脉和末梢血管病。心排出量减少和微循环自调机制失常,可使血流更为不畅,溃疡愈合迟延。最后可因免疫功能失常(缘于血糖剧增)而致感染,创口愈合滞后,更易发生溃疡并发症。

预防糖尿病足是与糖尿病一般医疗平行推进的,必须强调正确营养,严格控制血糖,注意有关危险因

①原文为 lineoleic acid,似误。

——译者

素(包括戒烟)。足的一般防护亦极重要(表 242-11),每次就诊时都要注意检查两足。每年至少应请专家检查一次。已有足畸形时,必须注意解除压迫(卸除负荷),为此可能须用矫形器材,特制鞋靴,辅助装置,可使高危区免于受压的全接触性模具(total contact cast)等。一旦发生溃疡,应立即严格治疗,抗生素、创口局部护理、清创(清除坏死组织)等。适选病例也可考虑 FDA 新批准的疗法。局部应用重组人血小板生长因子(recombinant human platelet-derived growth factor)可使创口愈合中度加速。含人真皮-表皮成分的生物工程组织疗法(bioengineered tissue therapies),早期临床试验证明也有一定疗效。这些产品可起生物敷料(biologic dressings)作用,因含活的人类成纤维细胞,能向损伤皮肤直接输送生长因子和细胞外基质成分。广泛坏疽和深部组织感染病例,可能须作截肢。末梢循环不佳者,更易陷于此境。如循环状况不良,应请血管外科医师会诊,考虑血管成形术及血管搭桥术。

## 高血压,血脂异常,心血管病

动脉硬化涉及心脏、下肢和脑的动脉,是糖尿病病人死亡的主要原因。动脉硬化的发生过程与非糖尿病患者无异,只是发生更早,可能也更严重。这种动脉硬化的好发性,在整个糖尿病谱中都能看到:从难以控制的胰岛素依赖性糖尿病到无需胰岛素治疗的轻微糖尿病,莫不如此。糖尿病与非糖尿病患者在这方面的差异,女性尤为突出,此中原委仍未获悉。伴有其他重大心血管危险因素如高血压,血脂异常,抽烟等时,大血管并发症发生率明显增多。如已发现糖尿病病人中心肌梗死风险增加 2~3 倍;如有高血压,增加 8 倍;如既有高血压,又有血脂异常,则将增长近 20 倍。抽烟可使以上风险更为增加。因此诊断糖尿病后,应迅速追查并存心血管危险因素,启动严防措施。这种观点已从近来的研究资料得到支持,研究证明:针对多项危险因素的强化干预,可使 2 型糖尿病病人的心血管事件减少。

糖尿病是可使动脉硬化加速的独立危险因素。它与血管病的关系不只是由于其他已知血管危险因素如高血压、抽烟和血脂异常等出现的增多,糖尿病状态引起的很多改变,即可导致动脉硬化,包括脂类异常(如极低密度脂蛋白总量增加,小而密的〈致动脉硬化性〉低密度脂蛋白增加,高密度脂蛋白减低,脂蛋白氧化增多,脂蛋白糖基化增多,脂蛋白脂酶活力减低)等,血小板聚集和黏附加速,内皮细胞功能失常,诱导促凝状态(如凝血因子和纤维蛋白原增多,抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C 和蛋白 S 水平降低,纤溶活力减低)等。据信这些改变很大程度上是与胰岛素抵抗有关。有人认为高胰岛素血症本身即能引起大血管病,发生机制则已提出胰岛素对血管内皮和平滑肌细胞的刺激,胰岛素样生长因子 1 表达增加,以及致动脉硬化因子如内皮缩血管肽和纤溶酶原活化抑制剂(plasminogen activator inhibitor)合成增多等。

糖尿病病人的系统高血压,是发生心血管病、肾病和视网膜病的重要辅因子(第 63 章)。2 型糖尿病病人中高血压发生率约为非糖尿病患者 2 倍,主要是由于二者在肥胖和胰岛素抵抗病人中的多发性。反之,1 型糖尿病病人如无肾病,血压一般正常;一旦发生肾病,大部分患者都将继发高血压。严格降压对糖尿病病人的重要性,已从 UKPDS 得到肯定(见前文):有高血压的 2 型糖尿病病人,以 ACE 抑制剂或 β-阻滞剂降压,可使心血管和小血管病大为减少。以后的前瞻性试验,包括老人收缩期高血压(SHEP),欧洲收缩期高血压(Sys-Eur),高血压优化治疗(HOT)等研究组的报告,都充分肯定积极降压在减少糖尿病病人重大心血管事件上的作用。根据这些和其他研究,美国全国联合委员会(JNC Ⅵ)已把糖尿病病人降压目标确定在 130/85 mmHg 以下,已有肾病者,还要降至 125/75 mmHg 以下。

### 治疗

糖尿病病人降压药的选择,多年来都是研究和争议的热点。各种治疗选项中,ACE 抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂可能有特殊优越性,因为它们降低肾小球内压和使白蛋白尿及糖尿病性肾病发展放慢的作用已一再得到证明。JNC Ⅵ批准 α-肾上腺素能拮抗剂、钙通道拮抗剂和小剂量利尿剂作为糖尿病病人优先备用药物,就是鉴于它们在胰岛素敏感性和控制血糖上的中性或有利影响。β-阻滞剂也应着重考虑,特别是同时伴有心血管病时,包括曾有心肌梗死,轻至中度充血性心力衰竭,心律失常等。在糖尿病病人中所作降压药的前瞻性比较研究,结果不一。在 UKPDS 中 β-阻滞剂在减少心血管和微血管不良转归上,与 ACE 抑制剂疗效相似,其他研究证明钙通道阻滞剂疗效与此相当,另一方面,几份为人熟知的研究项目,包括糖尿病病人血压适当控制(ABCD)试验,卡托普利预防研究(CPP),福辛普利(fosinopril)与氨

氯地平(amlodipine)心血管事件比较试验(FACET)等,都主张以ACE抑制剂为一线治疗药物(第63章)。现有证据也都推荐以ACE抑制剂为糖尿病病人的一线降压药物,特别是已有微量白蛋白尿和明显肾病时。血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂是极佳备用药,特别是对不能耐受ACE抑制剂的病人。

血脂异常是糖尿病处理时的另一重要治疗目标。与糖尿病有关的最常见脂类改变是富含甘油三酯的脂蛋白(如极低密度脂蛋白)水平增高,高密度脂蛋白则常减低,并有"小而密"(small dense)的致动脉硬化性低密度脂蛋白分子存在。美国全国胆固醇教育项目(NCEP)专家组第3份报告仍以低密度脂蛋白胆固醇为主要治疗目标,这是根据临床试验的充分证据确定的。近来该专家组又把糖尿病确定为冠心病"等同体",也就是说,一切糖尿病病人都应力争使低密度脂蛋白降至100 mg/dL以下,高密度脂蛋白男子应>40 mg/dL,女子应>50 mg/dL,甘油三酯则须降至<200 mg/dL(最好<150 mg/dL)。治疗糖尿病性血脂异常,第一步是要优化血糖控制,加强膳食管理,确定有氧运动方案。有血脂异常的糖尿病病人,严格膳食管理的相关指标是:每天由脂肪摄入的热量<35%,由饱和脂肪提供的热量不能超过总热量的7%,由膳食摄入的胆固醇量,每日须在200 mg以下(NCEP-Ⅱ膳食)。规律性有氧运动有助于提升高密度脂蛋白水平,通过运动达到的减肥,可使脂类异常更为减轻。羟甲戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors)(即"他汀"类药物〈statins〉)一般用作糖尿病病人降低低密度脂蛋白胆固醇的一线药物。值得注意的是,很多他汀类药物对甘油三酯也有轻度减低作

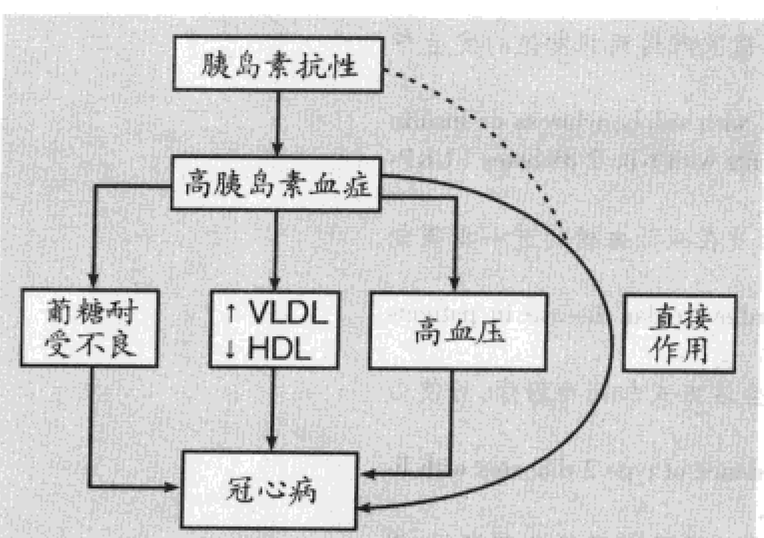



**图242-12** 代谢综合征。心血管病危险因素包括高血压、血脂异常和糖耐量减低等联合出现,都可以胰岛素抵抗解释。HDL=高密度脂蛋白;VLDL=极低密度脂蛋白。

**表242-12**

**糖尿病综合治疗要点**

| 改变生活方式 | 预防疗法 |
|---|---|
| 正确膳食安排 | 定期内科/神经科筛查性检查 |
| 有氧运动 | 定期筛查白蛋白尿 |
| 控制体重 | 定期眼科检查 |
| 戒烟 | 定期足医检查(及自查) |
| **控制代谢因素的改变** | 定期牙科检查 |
| 控制葡萄糖 | |
| 控制脂类 | |
| 控制血压 | |
| 阿司匹林("控制血栓形成") | |

用。对照试验已就他汀类对糖尿病病人的好处,专门作过验证,即使在无冠心病存在时也是如此。[10]如对他汀类禁忌,或耐受不良,还可以胆固醇吸收抑制剂依泽替米贝(ezetimibe)或胆酸螯合剂来减低低密度脂蛋白。但胆酸螯合剂实际上可使甘油三酯水平增高,故须慎用。烟酸(nicotinic acid)虽也能使低密度脂蛋白(和甘油三酯)水平减低,但对糖尿病病人实用性较差,因为它能使胰岛素抵抗增加,对血糖控制不利。当然,低密度脂蛋白不是降脂治疗中的唯一矫治目标。近来以纤维酸(fibric acid)衍生物如吉非贝齐(gemfibrozil)、非诺贝特(fenofibrate)等所作降低甘油三酯和提升高密度脂蛋白的前瞻性试验,也使心血管转归大有改善。

以上所述,主要是就糖尿病病人预防冠心病而言的,已经发生冠心病的,也应严加治疗。糖尿病病人一年内死于急性心肌梗死的比例,高于一般群体,不仅如此,近年来与冠心病相关的总死亡率已大为下降,但在糖尿病病人中仍未见到这样的趋势。大多数糖尿病成年病例(特别是已有冠心病者),都应常规建议服用小剂量阿司匹林(81~325 mg/d),此举可使心血管发病率和死亡率减低已有明证。发生心肌梗死后,特别是左室收缩功能失常时,β-阻滞剂和ACE抑制剂(或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂)还能收到进一步效益。此外,虽然血管成形术(angioplasty)对有冠心病的糖尿病病人也不失为一治疗选项,但有证据提示:糖尿病病人由冠脉搭桥术(coronary bypass)可望收到的效益比预期要好。但是支架技术(stenting)的高度发展和辅助性抗血小板疗法(adjunctive antiplatelet therapy)的推出,今后这种区别可能会变得不很重要。

遗憾的是现在知道的糖尿病与动脉硬化提前的关系，就葡萄糖代谢与血管风险的联系来说，可能只是“冰山一角”。胰岛素抵抗（即胰岛素促使葡萄糖代谢能力的减低）在西方“健康”人中极为常见，往往通过胰岛素分泌增加来抗衡，以防出现明显糖尿病。这种慢性高胰岛素血症虽能成功防止糖尿病的出现，但却可能要付出沉重的代价，因为代偿性高胰岛素血症对其他胰岛素相关系统如交感神经系统活力，肾内钠回收，肝内甘油三酯合成，动脉平滑肌增生等，可能产生不利影响。重要的是现在知道：不胖也无糖尿病的人，如有胰岛素抵抗和高胰岛素血症，血压、血糖和甘油三酯水平都比胰岛素水平正常的对照者高（高密度脂蛋白胆固醇水平则相对为低）。**代谢综合征**（过去称为“X 综合征”）就是指这种现象，即高胰岛素血症，中心性脂肪分布，轻度糖耐量减低，血脂异常，高血压等，汇聚在同一个人的身上，每一项都可能成为动脉硬化的独立危险因素（图 242-12）。慢性高胰岛素血症能预告心血管病的发生，已为前瞻性群体研究所证实。这些统计学联系，虽未证明它与发病的因果关系，但也提示胰岛素抵抗本身，可能在促使动脉硬化的发生上起到一定作用。如果的确如此，它也进一步说明改变生活方式对已有隐性代谢异常者（即代谢综合征，糖耐量减低和空腹血糖受损）的治疗的重要性。

最后还有一点要说明的是：对高胰岛素血症的关注不要理解为是要削弱治疗性胰岛素剂量，因为血糖长期控制不良的不利影响，远大于高胰岛素血症可能产生的影响。这一点已从 UKPDS 中得到明确支持，研究表明：胰岛素或磺酰脲类强化治疗虽能引起高胰岛素血症，但能使心血管事件减少。以 α-葡萄糖苷酶抑制剂阿卡波糖治疗糖耐量减低（IGT），是为 IGT 病人减少高血压和心血管事件的新的有效疗法。[⑪]

## 小结

糖尿病治疗的主要长期目标是减少并发症，使病人保持良好的临床健康感觉。达到这些目标的最简便方法是早期发现和治疗，甚至是在病人尚未完全符合正规诊断条件前启动治疗。鉴于糖尿病治疗可能面临很多问题，因此治疗必须是全面和综合性的，远不只是限于简单的控制血糖。改变生活方式，应成为治疗的主要核心，还须特别关注同时存在的危险因素，以免对动脉硬化和心血管病的发生产生不利影响。最后，由于糖尿病的并发症大多是缓慢发生的，不易恢复，因此医生必须未雨绸缪，作出前瞻性部署，预为防范。有关糖尿病综合治疗计划的要点，已归纳如表 242-12。

## A 级论证文献


❶Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 1993, 329: 977 – 986.
糖尿病控制与并发症研究组发表的有关强化治疗对胰岛素依赖性糖尿病远期并发症的发生与发展影响的多中心协作报告。

❷Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet, 1998, 352: 837 – 853.
本文总结历时最长、包含病例(2 型糖尿病)数最多的 UKPDS，证明旨在减低血糖的进一步强化治疗，可使糖尿病有关并发症特别是小血管病的发生减少。

❸Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, 2003, 348: 383 – 393.
多因素干预对 2 型糖尿病患者心血管病的影响。本文证明改变生活方式加药物治疗，可使心血管和小血管事件的发生减少约 50%。

❹Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med, 2002, 346: 393 – 403.
作者等研究生活方式改变和甲福明对 2 型糖尿病发生率的影响，发现在平均随访 3 年期间，甲福明组糖尿病发生率为 22%，严格膳食管理和运动组为 14%（而安慰剂组为 29%，因差异显著，故提前 1 年终止）。

❺Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: The Heart and ES trog en/Progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-con-

trolled trial. Ann Intern Med, 2003, 138:1-9.
作者等的随机双盲安慰剂对照试验证明:经绝后雌激素和孕激素替代疗法可使2型糖尿病的发生率减少35%。

❻Diabetes Prevention Trial—Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med, 2002, 346:1685-1691.
胰岛素对1型糖尿病患者"高危"亲属的发病研究。本文证明在观察5年后,"高危"亲属发生糖尿病的虽近60%,但胰岛素组与未治组的发病率未见差异。

❼Gerstein HC. Reduction of cardiovascular events and microvascular complication in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. Diabetes Metab Res Rev, 2002, 18 (Suppl 3) S82-S85.
ACE抑制剂治疗可使糖尿病病人心血管事件及微血管并发症发生减少。

❽Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med, 1999, 329:1456-1462.
抑制血管紧张素转化酶,可使糖尿病性肾病的发生推迟。

❾Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med, 2001, 345:861-869.
氯沙坦对2型糖尿病及其肾病患者肾脏及心血管转归的影响。

❿Collins R, Armitage J, Parish S, et al. for the Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomized placebo-controlled trial. Lancet, 2003, 361:2005-2016.
辛伐他汀对5963例糖尿病患者降胆固醇作用的随机安慰剂对照试验。

⓫Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The SROP-NIDDM trial. JAMA, 2003, 290:486-494.
阿卡波糖可使糖耐量减低病人发生心血管病和高血压的风险减低。

## 推荐阅读

American Diabetes Association. Clinical practice recommendation, 2000, Diabetes Care, 2000, 23 (Suppl): 1-8.
美国糖尿病协会2000年为糖尿病治疗提出的建议。包括糖尿病当前分类及治疗规范、目标等内容。

Estacio RO, Schrier RW. Diabetic nephropathy: Pathogenesis, diagnosis and prevention of progression. Adv Intern Med, 2001, 46:356-408.
有关糖尿病性肾病发生机制、诊断和治疗的综述。

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2003, 26: Suppl 1: S5-S20.
糖尿病诊断和分类专家委员会为糖尿病诊断和分类提出的专题报告。对诊断标准有权威评述。

Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. Lancet, 2003, 361:1545-1551.
有关糖尿病性足溃疡的实用综述。

Kazlauskaite R, Forgelfeld L. Insulin therapy in type 2 diabetes. Dis Mon, 2003, 49:377-420.
2型糖尿病胰岛素治疗综述。

Kitabachi AE, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes (Technical Review). Diabetes Care, 2001, 24:131-153.
有关糖尿病患者急性高血糖危象的病理生理、诊断和治疗的全面技术性评述。

(王贤才,冯世良 译;王遇春,于璐 校)

# 第 243 章
# 低血糖和胰岛细胞瘤

Robert A. Rizza
F. John Service

## 低血糖

低血糖(hypoglycemia)是不同病因引起的临床综合征,由于血浆葡萄糖水平减低,终将导致神经低血糖症(neuroglycopenia)。

### 糖类代谢的调节

#### 胰岛素与抗胰岛素激素的相互作用

正常情况下,饭前血浆葡萄糖浓度平均 70 ~ 100 mg/dL,饭后也很少超过 140 ~ 150 mg/dL。脑的能量几乎完全依赖葡萄糖,但经过长时调适,亦可利用其他物质(如酮体)。由于严重低血糖能影响意识功能,持续既久,可能造成永久性脑损害,因此有一系列相当完善有时还不无重复的稳定机制,防范低血糖的发生。胰岛素以其对糖原分解(glycogenolysis)和葡萄糖异生(gluconeogenesis)的抑制作用,抑制葡萄糖生成,还能促使肌肉、肝和脂肪对葡萄糖的摄取。胰高血糖素(胰升糖素)(glucagon)、肾上腺素、皮质醇和生长激素统属调节激素或抗胰岛素激素,拮抗胰岛素效应。

健康的非糖尿病患者,胰岛素浓度随血糖浓度的增减而增减。而抗调节激素的浓度改变一般是与胰岛素相反,即血糖增高时减低,血糖减低时增高。胰岛素和抗胰岛素激素就是这样协同作用,使得进食和空腹状态时,葡萄糖进出血流的量都是严密配合的。胰岛素或胰岛素样物质(如 IGF-1 或 IGF-2)过多、抗胰岛素激素分泌失当、底物不足以及葡萄糖异生或糖原分解障碍等因素单独或联合作用时,即可使其平衡破坏,而使血糖减低。

#### 进食状态时血糖浓度的调节

经过一夜(如 8 ~ 10 小时)停食后,葡萄糖生成和利用率平均约为 2 mg/(kg · min)。此时葡萄糖主要由肝释出,还有少量是由肾产生的。摄入糖类可使葡萄糖浓度增高,从而促使胰岛 β 细胞释出胰岛素,抑制 α 细胞分泌胰升糖素。其结果是胰岛素与胰升糖素之比增高,促使肝糖原合成增加,糖原分解及葡萄糖异生则被抑制,故肝内葡萄糖释出减少,而糖原含量增加。葡萄糖浓度继续增加,直至外周组织对葡萄糖的摄取速率,超逾内脏血管床释出的葡萄糖(包括吃进和体内产生的)净量。此时葡萄糖浓度开始减低,至达饭前水平。它使得胰岛素浓度不断下降,而胰升糖素浓度则不断攀升,如此又使体内葡萄糖生成逐渐增加,葡萄糖利用则逐渐减低至基础速率。根据吃进食物数量和类别,葡萄糖浓度和周转一般都在进餐开始后 4 ~6 小时间,恢复到基础水平。

因此,糖类吸收速率、胰岛素和胰升糖素的适时适度释出,肝脏储存和以后释出葡萄糖的能力,以及肝、肌肉和脂肪组织对胰岛素及抗胰岛素激素的应答等机制,都能相互作用,以减轻饭后葡萄糖浓度增高,并在由进食向吸收后状态过渡时,保证葡萄糖浓度的平稳恢复。

#### 空腹(停食)状态时血糖浓度的调节

随着停食时间延长和肝糖原储备的枯竭,葡萄糖异生的重要性不断增加。糖原枯竭速率是由多种因素决定的,包括此前进食和运动情况,但到禁食 24 ~ 48 小时后,已近告罄。此时任何能使葡萄糖需求量

减少的因素,都可使蛋白储存的分解减少。为此将由进食时以糖类消耗为主的代谢状态,转变为停食时以脂肪消耗为主的代谢状态。

肝内糖原匮乏、葡萄糖浓度下降时,胰岛素分泌减少,胰升糖素、生长激素和皮质醇浓度则皆增高。这种激素环境的改变,促使脂肪分解和生酮,而使血浆甘油、游离脂肪酸和酮体浓度增高。甘油是葡萄糖异生的底物,以节约氨基酸。游离脂肪酸代替葡萄糖,为肌肉、肝和其他组织所代谢。游离脂肪酸还通过生酮作用,转化为乙酰乙酸(acetoacetate)和β-羟丁酸(β-hydroxybutyrate),取代葡萄糖为脑组织供给能量。正常禁食时通过这些代谢调适,可使葡萄糖逐渐下降到40~50 mg/dL而不致发生低血糖症状。

糖原储备或分解不足,酶活力缺陷、底物缺乏、胰岛素或胰岛素样活力持续增高单独或联合作用致使葡萄糖异生不足,都能引起或加剧低血糖症。

### 低血糖的恢复

只要抗调节机制完善,任何病因所致低血糖,皆可使胰岛素分泌减少,而使胰升糖素、肾上腺素、皮质醇和生长激素分泌增多。胰升糖素是抗御急性低血糖的主要因素。但随着低血糖的延长和加剧,肾上腺素的重要性似亦不断增加。肝脏对胰升糖素和肾上腺素的正常应答,须有一定量的皮质醇和生长激素。抑制抗调节激素分泌或作用的药物或疾病,亦可诱导低血糖。

## 临床表现

低血糖症状可分为两大类,即由自主神经系统活化和脑葡萄糖供应不足(神经低血糖)引起的症状。

健康人由胰岛素诱导的急性低血糖,自主神经症状的发生阈约在60 mg/dL(3 mM),而由神经低血糖症状表现的脑功能障碍,发生阈约在50 mg/dL(2.8 mM)(动脉化静脉血中含量)(图243-1),比静脉水平约低3 mg/dL(0.16 mM)。血糖下降速率对非糖尿病患者低血糖症候的发生几无影响。

有关自主神经和神经低血糖性症状的报道不尽相同,可能是由于病人类型的不同:如糖尿病还是非糖尿病,1型还是2型糖尿病,临床还是实验性低血糖等,而最重要的可能是对症状感受的个体差异。据20例糖尿病患者和25例非糖尿病患者实验诱导低血糖期间的观察,属于自主神经类的症状是出汗、震颤、兴奋、焦虑和恶心,属于神经低血糖类的是头晕、意识模糊、疲惫、说话困难、头痛和注意力不能集中。饥饿、视力模糊、嗜睡和软弱等,则难以归属何类。另据一项对10例非糖尿病患者的研究,在胰岛素诱发低血糖期间,发生自主神经性症状如发抖/震颤、心跳、神经质/焦虑、出汗、饥饿、麻刺感等,神经低血糖症状为发暖、虚弱、思维困难/意识混浊和疲惫/嗜睡。

据60例胰岛素瘤(insulinoma)的回顾性分析,以复视、视物模糊、出汗、心悸及软弱等不同组合方式出现的症状,约见于85%病例;精神错乱或行为乖常者80%;已忘发作情况或昏迷者50%;全身性惊厥发作12%。以上所述症状,无论属于何型,对低血糖皆无特异性。

如果只有自主神经症状,而没有神经低血糖症候(至少1种),则低血糖症的可能性很小。

## 低血糖的分类

就临床角度而言,根据临床特征进行分类最为实用(表243-1)。外观健康者发生低血糖症的病因,常不同于有病的人。住院病人还可由于医源性因素而发生低血糖。

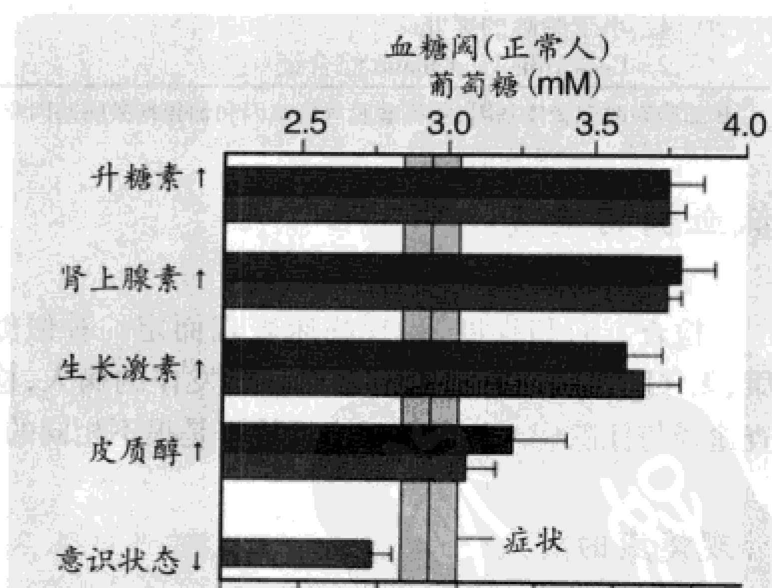



**图243-1** 两项独立研究中,正常人血浆胰升血糖素、肾上腺素、生长激素和皮质醇增加,出现低血糖症状的动脉化静脉血糖阈(M±SE),以及血浆葡萄糖减低期间的意识功能障碍。(由 Cryre PE. Glucose counterregulation: The physiological mechanisms that prevent or correct hypoglycemia. In Frier B, Fisher BM 〈eds〉. Hypogly - camia and Diabetes: Clinical and physiological Aspects. London: Boston, Edward Arnold, 1993, pp 34-55. 获准引用。)

表 243-1

低血糖症的临床分类

Ⅰ. 可能健康者*
  A. 无伴随疾病
    1. 药物
      a. 乙醇
      b. 水杨酸盐
      c. 奎宁
      d. 氟哌啶醇
    2. 胰岛素瘤
    3. 胰岛增生/胰岛细胞增生
    4. 胰岛素或磺酰脲所致人为低血糖
    5. 剧烈运动
    6. 酮症性低血糖
  B. 代偿性并存疾病
    1. 药物
      a. 配药失误
      b. 丙吡胺
      c. β-肾上腺素能阻滞剂

Ⅱ. 可能有病者
  A. 药物
    1. 喷他脒及肺囊虫肺炎
    2. SMZ/TMP 及肾衰竭
    3. 右丙氧芬及肾衰竭
    4. 奎宁及脑型疟疾
    5. 奎宁及疟疾
    6. 局部应用水杨酸盐与肾衰竭
    7. 未熟西非荔枝果及营养不足
  B. 诱发疾病
    1. 小于胎龄的婴儿
    2. Beckwith-Wiedemann 综合征
    3. 胎儿幼红细胞增多症
    4. 糖尿病贮存病
    5. 糖原贮存病
    6. 氨基酸和脂肪酸代谢缺陷
    7. Reye 综合征
    8. 发绀型先天性心脏病
    9. 垂体功能减退
    10. 孤立性生长激素缺乏
    11. 孤立性 ACTH 缺乏
    12. Addison 病
    13. 半乳糖血症
    14. 遗传性果糖耐受不良
    15. 肉碱缺乏
    16. 脑 1 型葡萄糖转运缺陷
    17. 获得性严重肝病
    18. 大型非 β 细胞瘤
    19. 脓毒症
    20. 肾衰竭
    21. 充血性心力衰竭
    22. 乳酸酸中毒
    23. 饥饿
    24. 神经性厌食
    25. 嗜铬细胞瘤切除后
    26. 胰岛素受体抗体性低血糖
    27. 脊髓性肌萎缩
  C. 住院病人
    1. 疾病诱发低血糖
    2. 完全胃肠道外营养及胰岛素治疗
    3. 考来烯胺树脂干扰糖皮质激素吸收
    4. 休克

* β 细胞磺酰脲受体基因、谷氨酸脱氢酶基因和葡萄糖激酶基因突变，是高胰岛素血症性低血糖的罕见病因，常于婴幼儿阶段出现。

## 低血糖的检查

检查方向和程度，当视临床表现而定。看似健康、无伴随疾病而有提示低血糖症状发作的病人，检查途径与住院病人的急性低血糖检查是很不相同的。

### 外观健康的病人

#### 血浆葡萄糖

由于低血糖症状并无特异性，因此必须在自发性症状出现时肯定血浆葡萄糖浓度确已减低，而通过对血浆葡萄糖减低进行矫治后（Whipple 三联征）症状确已缓解，才能确认为低血糖症。不仅如此，只凭血浆葡萄糖减低诊断低血糖症，而未考虑到实验室误差、人为低血糖的可能，亦欠稳妥；实际上，甚至正常人亦可在长期禁食情况下血糖大为下降，远低于 50 mg/dL(2.8 mmd/L)。必须指出：在自发性症状出现期间测得的血糖水平正常，如果测定技术是可靠的，则据此即可绝对排除低血糖的可能，无需再作深入检查。低血糖症虽罕见，但提示低血糖的症状则极常见。

日常生活中因自发症状的出现而检测血浆葡萄糖浓度是难以做到的。面对这种情形，是否要作深入检查，须由详尽病史决定。如有神经低血糖症状，或有血浆葡萄糖浓度减低的确切证据，就应深入检查。

#### 72 小时禁食

长期(72 小时)监护下禁食，是经典性诊断方法。试验须以规范方式进行。建议方案见表 243-2。对已发生低血糖症候，并已适时测得血浆葡萄糖浓度为低血糖范围，禁食即应于此时结束。两种情况皆未出现的病人，试验时间既不应超过 72 小时，也不要缩短到 72

**表 243-2**

**72 小时禁食试验法**

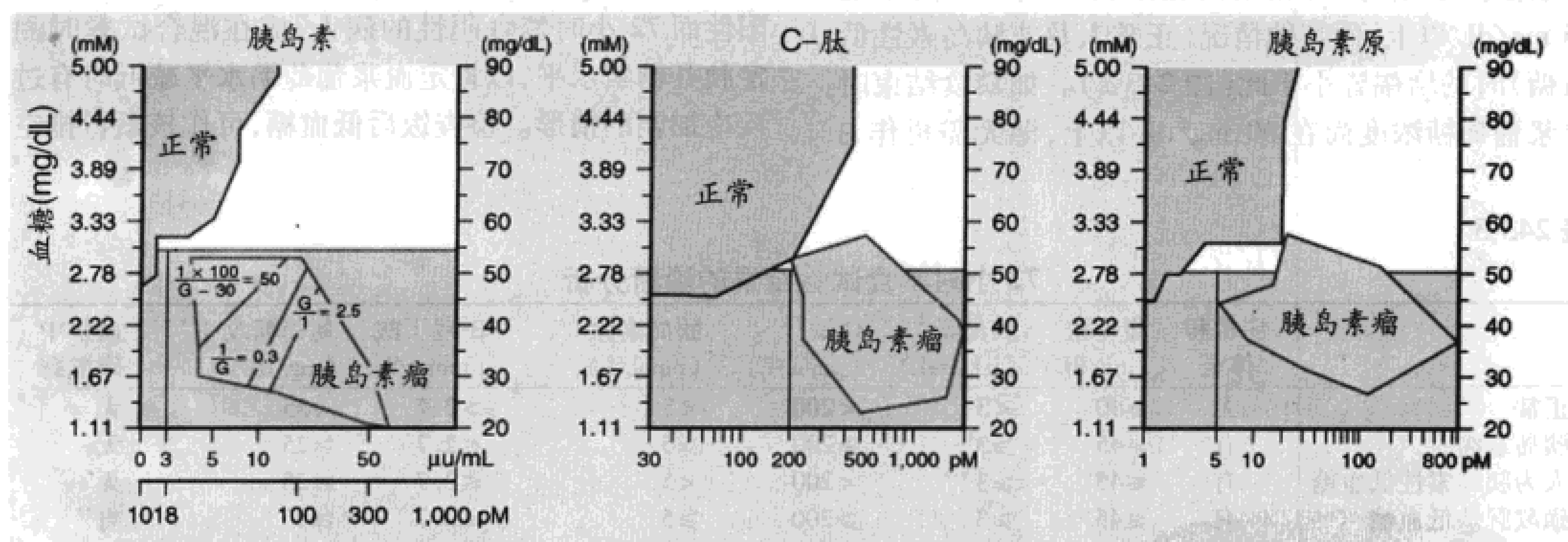
1. 最后热量摄入后,开始禁食,停服一切非必需药物
2. 禁食期间可饮无热量亦无咖啡的饮料
3. 非睡眠期间必须活动
4. 每6小时测定血糖、胰岛素和C肽1次(由同一份静脉血样测定),至血糖≤60 mg/dL(3.3 mM)后,改为每1~2小时测定1次
5. 如血糖≤45 mg/dL(2.5 mM)并有低血糖症状或体征出现;此前已有 Whipple 三联征者,血糖≤55 mg/dL,禁食即可停止
6. 禁食结束时,测定血糖、胰岛素、C肽、β-羟丁酸和磺酰脲(以同一份静脉血样测定);再静注胰升糖素 1 mg,每10分钟测定血糖1次服用,共3次。此后病人即可进食

小时前结束。

但要作出终止禁食的决定,可能也非易事。有些病人血糖稍低,但无低血糖相关症状和体征。有些病人可能在禁食期间再现日常生活中有过的那些症状,但测得的血浆葡萄糖水平则颇不一,有时在低血糖范围内,有时又高于低血糖。消瘦、健康的年轻妇女,经过72小时禁食后,血糖水平可能降至40 mg/dL 甚至更低;男子亦可如此,但程度较低,应注意检查有关低血糖的隐匿症候。如血浆葡萄糖≤55 mg/dL,而此前即已发现 Whipple 三联征,长期(72小时)监护下禁食试验即可中止。健康者血糖≤55 mg/dL 时,β细胞多肽即受抑制。虽然胰岛素瘤(insulinoma)病人大多在72小时前出现低血糖(据一组170例胰岛素瘤分析,低血糖出现时间是12小时33%,24小时65%,36小时84%,48小时93%,72小时99%),仍应把禁食持续到72小时,以排除器质性低血糖的可能。虽然一般认为72小时禁食是住院病人的检查项目,我们已在采用这样的检查方式,即经通宵禁食后,在内分泌测试中心禁食。结果有40%病例是在门诊情况下得到禁食阳性结果的。下班时尚未得到阳性结果的病人再收入院完成72小时禁食。

长期监护禁食时β细胞多肽(胰岛素、C肽和胰岛素原)浓度,可由同时测得的血糖浓度进行分析。血糖浓度减低(≤55 mg/dL)时,这些多肽的正常通宵停食范围即不适用。

胰岛素介导的低血糖症,特征为血浆胰岛素浓度≥3 μU/mL(免疫化学荧光测定法,immunochemiluminometric assay)(图243-2)。



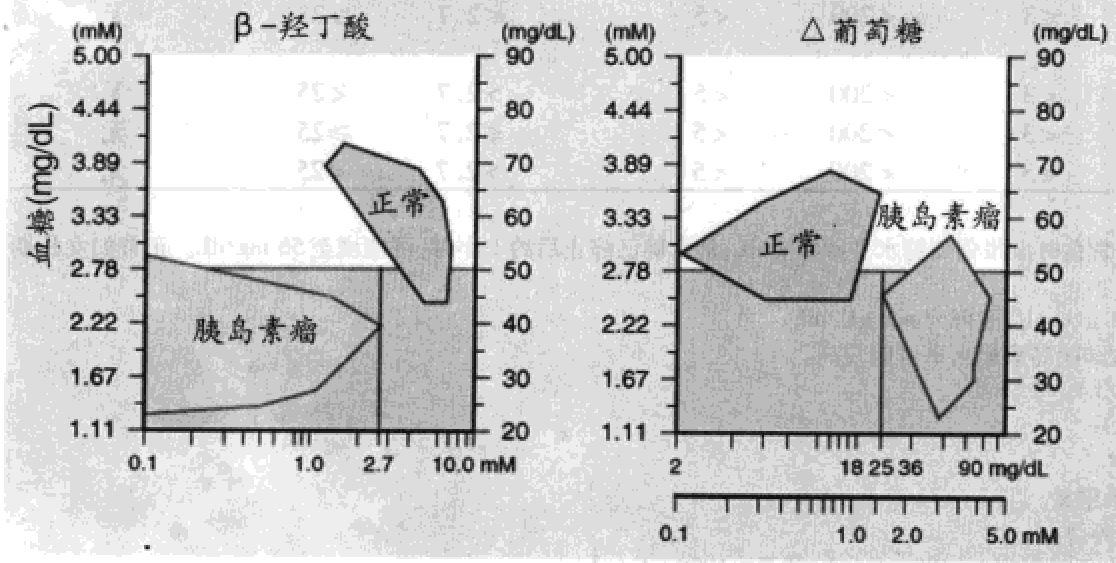




图 243-2　静脉注射胰升糖素后血浆胰岛素、C肽、胰岛素原、β-羟丁酸和血糖(Δ葡萄糖)反应与长时禁食结束(正常人为72小时〈N=25〉、组织学确诊为胰岛素瘤者〈N=40〉为 Whipple 三联征出现)时血浆葡萄糖水平的比较。阴影区为血糖水平≤50 mg/dL(2.8 mM)。垂线为胰岛素瘤的诊断水平。胰岛素瘤的诊断条件是胰岛素≥3 μU/mL(18 pM),C肽≥200 pM,胰岛素原≥5 pM,β-羟丁酸≤2.7 mM,Δ葡萄糖≥25 mg/dL(1.4 mM)

胰岛素瘤病人的胰岛素浓度(放射免疫法测定)很少>100 μU/mL,如≥1000 μU/mL,提示近期用过胰岛素,或有胰岛素抗体存在。葡萄糖与胰岛素之比(或其相反,即胰岛素与葡萄糖之比)包括"修订比值",是为通宵禁食后胰岛素浓度仍在正常范围的相对性高胰岛素血症而提出的。遗憾的是,这些比值在诊断上的实用性不大(图 243-2)。

以 C 肽和胰岛素原确定高胰岛素血症的标准分别是 200 pmol/L 以上和 5 pmol/L 以上(免疫化学荧光法测定)。胰岛素与 C 肽的摩尔比,胰岛素瘤病人和健康者是相同的(约 0.2)。胰岛素瘤病人的胰岛素原与胰岛素之比虽增加,但不能用于诊断。

由于胰岛素有抗酮生成作用,故禁食结束时(正常人 72 小时和低血糖症者 Whipple 三联征出现时)测定 β-羟丁酸是有用的,可以认为是胰岛素的代表。胰岛素介导的低血糖症时,浓度<2.7 mmol/L,而其他原因(正常人及非胰岛素性低血糖)时则较此水平为高(图 243-2)。另一胰岛素代表是禁食结束时静脉注射胰升糖素 1 mg 后的血糖回应。此法检测的理论依据是胰岛素有糖原生成和抗糖原分解作用。胰岛素性低血糖时,血糖增高比禁食终止时最高可达 25 mg/dL 以上,而其他情况(正常人及非胰岛素性低血糖)时的增幅皆小于此(图 243-2)。如禁食结束时血浆葡萄糖浓度尚在 60 mg/dL 以上,即无需再作 β 细胞多肽和胰岛素代表的测定。

禁食结束时测定磺酰脲类(sulfonylureas),是长期监护禁食的必需项目。因为磺酰脲所致低血糖时的血浆葡萄糖和 β 细胞多肽改变情况,与胰岛素瘤时是完全相同的。液相色谱质谱法(liquid chromatographic mass spectrography)对第二代磺酰脲测定甚为敏感。有关诊断评估见表 243-3。

## 混合餐试验

进食后 5 小时内有神经低血糖症状发生的病人,可作混合餐试验(mixed meal test)。为患者安排与日常活动期间发生症状时相似的膳食,如发生神经低血糖症状,且血糖水平甚低(如≤50 mg/dL),试验即为阳性。对试验时测得的 β 细胞多肽水平,尚无规范解说。但在胰岛素峰值后如已有 5 个半衰期(约 30 分钟),则估计在饭后低血糖期间胰岛素水平已受抑制。但单由混合试餐阳性本身不能作出诊断,尚须生化证实。由于胰岛素瘤病人饭后可能发生神经低血糖症状,有些是只在饭后发生,因此所有混合试餐阳性的病人,都应再作 72 小时禁食试验。混合餐试验阳性而 72 小时禁食阴性的病人,应在混合试餐时测定胰升糖素水平,以肯定血浆葡萄糖水平减低时有过反应加剧的情形。检查饭后低血糖,可作核素胃排空

**表 243-3**

**72 小时禁食试验结果的诊断分析**

| | 症状和体征 | 葡萄糖[†] (mg/dL) | 胰岛素[§] (μU/mL) | C 肽[§,I] (pmol/L) | 胰岛素原[§,‖] (pmol/L) | β-羟丁酸 (mmol/L) | 葡萄糖改变[**] (mg/dL) | 血浆中磺酰脲 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 正常 | 无 | ≥40 | <3 | <200 | <5 | >2.7 | <25 | 无 |
| 胰岛素瘤 | 有 | ≤45 | ≥3[††] | ≥200 | ≥5 | ≤2.7 | ≥25 | 无 |
| 人为胰岛素性低血糖 | 有 | ≤45 | ≥3[§§] | <200 | <5 | ≤2.7 | ≥25 | 无 |
| 磺酰脲性低血糖 | 有 | ≤45 | ≥3 | ≥200 | ≥5 | ≤2.7 | ≥25 | 有[‡‡] |
| 胰岛素样生长因子所致低血糖 | 有 | ≤45 | ≤3 | <200 | <5 | ≤2.7 | ≥25 | 无 |
| 非胰岛素性低血糖 | 有 | ≤45 | <3 | <200 | <5 | >2.7 | <25 | 无 |
| 禁食中不当进食 | 无 | ≤45 | <3 | <200 | <5 | ≤2.7 | ≥25 | 无 |
| 非低血糖症 | 有 | ≥40 | <3 | <200 | <5 | >2.7 | <25 | 无 |

[*] 决定结束禁食时所作测定。

[†] 在低血糖范围波动时的序列测定。决定结束禁食时血浆葡萄糖水平≤45 g/dL,禁食确已停止后约 1 小时,可能增至 56 mg/dL。正常妇女长期禁食期间血糖可能低至 40 mg/dL。

[‡] 以 ICMA 标准双抗体放射免疫法(检测下限 5 μU/mL)测得为≥3 μU/mL。

[§] 正常人如血糖>60 mg/dL,血浆胰岛素、C 肽和胰岛素原水平可能较高。

[I] 免疫化学荧光法测定(检测下限 0.033 nmol/L)。

[‖] 免疫化学荧光法测定(检测下限 0.2 nmol/L)。

[**] 静注胰升糖素回应(峰值减禁食结束时值)。

[††] 胰岛素与葡萄糖之比对胰岛素瘤病人无诊断意义。

[‡‡] 第一代磺酰脲类药物易于测得,第二代甚难测得。

[§§] 胰岛素所致人为低血糖症时,血浆胰岛素水平可极高(>100 μU/mL,甚至≥1000 μU/mL)。

由 Service FJ. Hypoglycemia Disorder. N Engl J Med, 1995, 332: 1144 – 1152. 

试验,观察是否通过加速,如有此情形,可能须再测定胃肠促动激素(prokinetic gastrointestinal hormone)。有饭后低血糖症的病人,如混合试餐阳性而72小时禁食阴性,提示非胰岛素瘤性胰源性低血糖综合征(noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndroma; NIPHS)。5小时口服葡萄糖耐量试验切不可用于低血糖的诊断,因为有相当一部分正常人的血浆葡萄糖亦可降至≤50 mg/dL的低谷。

#### C肽抑制试验

C肽抑制试验(C-peptide suppression test)可以提供更多诊断信息,特别是对72小时禁食试验结果难以肯定时。低血糖症的可能性不是很大的病人,亦可以此筛检,如结果正常,可能即无需再作72小时禁食试验。C肽抑制试验的提出,是由于胰岛素瘤病人的β细胞在低血糖期间的分泌活动(由C肽测定反映),不像正常人那样强烈。评估C肽抑制试验,须有经病人体重指数(body mass index)和年龄校正过的正常数据,以资对比。只有紧依试验前测得的血浆葡萄糖水平在60 mg/dL以上,才可做此试验。

#### 胰岛素抗体

发现胰岛素抗体,曾被认为是自用胰岛素所致人为低血糖的铁证,特别是在市场只有动物胰岛素供应时。但是这样的病人现在已不能检出胰岛素抗体,因为应用人胰岛素,抗原性比动物制剂要小。对本身胰岛素自发产生抗体而致低血糖的情况,主要在亚洲人中有过报告,白人很少。胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmune syndrome)的病人,胰岛素抗体可能是单克隆性的,即只作用于人胰岛素;也可能是多克隆性的,即既对人也对动物胰岛素,抗体效价都很高,不同于接受胰岛素治疗的糖尿病病人。注意检查胰岛素抗体的重要性在于:即使测得效价很低,并无诊断意义,但可能使对胰岛素的测试结果失误。

#### 糖化血红蛋白

虽然从统计学上看胰岛素瘤病人的糖化血红蛋白(glycated hemoglobin)浓度比对照组明显为低,但重合面甚大,不能作为诊断指标。

#### 选择性动脉注钙的胰岛素反应

低血糖症的诊断,全凭生化测定结果。如检测资料提示胰岛素瘤,就应再作定位检查。迄今为止,常规放射检查都是意在确定损害所在部位,而不是用于诊断。由于选择性动脉钙刺激试验(selective arterial calcium stimulation test)的应用,情况可能已有一些改变。试验是以血管放射学方法进行的,需进入腹内几条血管:肝右静脉,脾动脉,胃十二指肠动脉,肠系膜上动脉。上述一条以上血管注钙后,肝右静脉中胰岛素浓度增高2~3倍,即提示接受该动脉供养的胰区,匿有功能异常的β细胞,可能为胰岛素瘤,也可能是胰岛肥大成胰岛细胞增生(nesidioblastosis)。

### 可能有病者

伴有其他疾病者的低血糖,有时是单独发生的,但如病人此前意识即甚迟钝,就可能无症状。对此如能发现内在疾病及其发生低血糖倾向,并采取措施减少其复发,可能即已完成任务。还可追溯低血糖的可能机制,得出肯定的结论,如非胰岛素性低血糖时的胰岛素及C肽水平减低;酒精性低血糖;非β细胞瘤所致低血糖时的胰岛素样生长因子Ⅱ增高;肾上腺功能减退时的皮质醇水平减低;肝功能失常所致低血糖时静注胰升糖素的血糖反应迟钝;糖原贮存病;脓毒症;充血性心力衰竭等。

由于对住院的限制不断增加,现在住院的大多是多系统疾病的危重病人。他们除了由于本身疾病潜含的低血糖发生风险外,还面临医源性低血糖的风险。如一家三级医疗中心统计,所有住院6个月以上病人中,1.2%有过低血糖经历(血糖≤49 mg/dL)。非糖尿病患者的低血糖主要由于肾功能减退、营养不良、肝病、感染和休克。有些病人不止一种危险因素。非糖尿病患者因肠道或肠外营养、糖皮质激素治疗而发生血糖增高的,也不少见。动用胰岛素控制血糖增高,就给病人带来低血糖症的风险,特别是如果进食中断,糖皮质激素供应突然减少、停止或因同时服用胆酸螯合剂(bile acid sequestrant)而使其吸收受到干扰时。因此追溯住院重症患者的低血糖病因,认真审读各项记录是很有价值的。

## 处理

低血糖症的治疗,包含两方面内容:(1)使血糖恢复到正常范围,解除神经低血糖症状;(2)矫治发生低血糖的内在病因。糖尿病病人的低血糖以恢复到正常为宜,而非糖尿病患者则与此不同,他们的低血糖虽矫枉过正,亦不致有何后患。但对尚未确诊的病例,静脉穿刺所取血样应在完成血糖、β细胞多肽、抗调节激素和β-羟丁酸等检查后,再作治疗。静脉注射胰升糖素,监测血糖反应,可以一举而解决诊断和治疗问题。根据收效情况,患者可能须以50%葡萄糖剂团性注射,或以5%或10%葡萄糖液持续输注;已获充分恢复者,亦可经口进食补充营养。

治疗低血糖症内在病因,须视具体病情而定。如已作出胰岛素瘤的生化诊断,术前应作好定位检查。由于胰岛素瘤甚为罕见,因此还只有少数转诊中心积累到足够经验,运用各种定位检查技术,包括CT、MRI、内镜和经腹超声、奥曲肽扫描(octreotide scan)、腹腔动脉造影、选择性动脉钙刺激和经肝的门静脉取样等。专家们经验和技术熟练情况不一,对这些检查技术的选择倾向也不尽同。超声检查的优点是定位准确,特别是对胰管关系而言。MRI和奥曲肽扫描则不实用。曾经作过门静脉取样的医疗中心,现已放弃这项检查技术。一般认为,术中超声结合对胰的细致触诊,是成功率最高的定位方法。

### 特异病因

胰岛素瘤为一罕见肿瘤,发生率估计为每百万人每年中4例,即与嗜铬细胞瘤相似。胰岛素瘤可见于任何年龄,女性稍多(59%),恶性(6%)、多发性(9%)、复发性(8%)和见于多发性内分泌瘤综合征(8%)等的概率都不高。胰岛素瘤成功切除后,患者今后仍可享有正常寿命。胰腺探查未能发现胰岛素瘤以及不适合手术或为转移性胰岛素瘤的病例,药物治疗包括二氮嗪(diazoxide)、维拉帕米(verapamil)、苯妥英钠(phenytoin)、普萘洛尔(propranolol)及奥曲肽等。不稳定糖尿病患者偶亦使人想到胰岛素瘤,特别是在胰岛素治疗显然已被搁置时。1型糖尿病中,已确诊1例胰岛素瘤;2型糖尿病中则有数例报道。

极少数因高胰岛素血症性低血糖发作引起神经低血糖的成人患者,经查系潜含胰岛增生/成胰岛细胞增生,而非胰岛素瘤(NIPHS)。临床表现与胰岛素瘤迥异,以男子为主,饭后出现神经低血糖,长期监测病灶阴性,放射线定位检查阴性,选择性动脉钙刺激试验阳性,梯度导向部分胰切除术(gradient guided partial pancreatectomy)后症状缓解。

胰岛素所致人为低血糖症常以神经缺糖症状出现,表现“奇特”;此症更多见于妇女,常从事卫生相关职业。一旦面对诊断,约半数病例皆能坦陈私自用药,并大多都能停止这种行为。胰岛素自身免疫性低血糖可能难以与胰岛素性人为低血糖区别,因为二者的生化表现是相似的,但前者很多尚有其他自身免疫症候,胰岛素抗体效价极高。

β细胞磺酰脲受体基因、谷氨酸脱氢酶基因和葡萄糖激酶基因的突变,亦有发生高胰岛素性低血糖的报道(即胰岛素和C-肽浓度增高失当〈inapropriately elevated insulin and C-peptide concentrations〉),一般早年发病,并常有家族性。有些家族可由运动诱发低血糖。

## 胰岛细胞瘤

胰腺内分泌瘤一般皆为恶性,但产生胰岛素的肿瘤例外,一般皆为良性。胰岛细胞瘤(islet cell tumors)常分为“功能”和“非功能”性。“功能性”肿瘤释出1种以上激素,释放量足以使其血浆浓度增高。“非功能性”肿瘤可能也有1种以上激素,但按此定义,并无著量释放到体循环中。功能性肿瘤的症状一般与其分泌的激素有关,非功能性肿瘤一般是以胰脏肿物或转移瘤出现。非功能性瘤诊断时常较大,病期亦较晚,因为此前并无激素过多引起的症状。

功能性胰岛细胞瘤常以5种人们熟知的综合征中的一种出现(表243-4),即胰岛素瘤、Zollinger-Ellison综合征、胰升糖素瘤、VIP瘤和生长抑素瘤等,据信它们分别是由于(至少是部分由于)胰岛素、胃泌素、胰升糖素(胰高血糖素)、血管活性肠多肽(VIP)和生长抑素(somatostatin)过多引起的。但这些肿瘤还能引起其他症状,因为它们往往不只分泌1种激素(如胰多肽、ACTH、降钙素、神经降压肽〈neurotensin〉、人绒膜促性腺激素〈human chorionic gonadotropin;hCG〉、生长激素释放因子〈growth hormone-releasing factor〉、前列腺素、甲状旁腺激素等),激素分泌量和类型,随着时间的推移还可发生改变。胰岛细胞

**表 243-4**

**功能性胰岛细胞瘤的特征**

| 综合征 | 临床表现 | 生化诊断 | 恶性率(%) | 诊断时恶性率(%) | 定位检查(放射) | 肿瘤异位(胰外) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 胰岛素瘤 | 神经低血糖<br>肾上腺素能反应 | 血糖≤45 mg/dL<br>胰岛素 >6 μU/mL<br>无胰岛素抗体<br>NI/C 肽增高 | <10 | <10 | US,螺旋 CT,选择性钙刺激 | 罕见 |
| Z-E 综合征 | 消化不良/溃疡<br>腹泻 | 基础胃泌素增高<br>基础胃酸增高<br>胰泌素试验阳性 | 50~60 | 50~80 | US,CT,PVS,血管造影 | 十二指肠<br>他处偶见 |
| WDHA(VIP 瘤) | 大量分泌性腹泻<br>血钾减低<br>胃酸消失,血钙及血糖增高 | VIP 增高 | 50 | 50 | CT,PVS,偶作血管造影 | 腹膜后<br>肺 |
| 胰升糖素瘤 | 皮炎<br>糖尿病<br>体重减轻<br>贫血 | 胰升糖素增高 | 75 | 60~70 | CT | 罕见 |
| 生长抑素瘤 | 糖尿病<br>胆石症<br>腹泻<br>脂肪泻 | 生长抑素增高 | 90~100 | 50~75 | CT | 十二指肠 |

WDHA = 水泻、血钾减低、胃酸缺失;VIP = 血管活性肠多肽;US = 超声成像;PVS = 门静脉取样;CT = 计算机体层摄影;Z-E = Zollinger-Ellison(综合征)。

仿 Grant CS:Surgical management of malignant islet cell tumors. World J Surg 1993;17:498-503.

瘤可能散发,亦可与其他已知遗传综合征如Ⅰ型多发性内分泌瘤(MEN-Ⅰ)偕发。散发性肿瘤可见于任何年龄,但通常是在 40~60 岁时发现的。手术切除时取材送检或针刺活检,皆可确诊。

也许除胰岛素瘤外,胰岛细胞瘤的最佳疗法目前尚难评说,由于肿瘤罕见,故很难安排随机治疗试验。而且在未发生转移的情况下,亦无可靠组织学标准足以区分良性与恶性。胰岛细胞瘤最常转移至肝和邻近淋巴结,也能转移到肺、骨、肾上腺、肾和卵巢。所幸转移的胰岛细胞瘤生长一般都很慢。因此如胰腺肿瘤尚可切除,转移性损害(如有)波及范围有限,很多外科医师仍主张手术。转移瘤"缩减术"("debulking")无论是以手术还是肝栓塞法实施,都能使循环中激素浓度减低,症状改善。化疗药物如链佐星(streptozotocin)(单用或与 5-氟尿嘧啶合用)、达卡巴嗪(dacarbazine)、阿霉素(doxorubicin)或 β-干扰素等,亦可使症状改善,生存期限也有可能延长。生长抑素是激素分泌的强烈抑制剂。故生长抑素长效类似物治疗,可使症状取得戏剧性(但有时只是暂时性)减轻,特别是胰升糖素瘤和 VIP 瘤的相关症状。

## 推荐阅读

Carroll MF, Burge MR, Schade DS. Severe hypoglycemia in adults. Rev Endocr Metab Disord, 2003, 4:149-157.
成人严重低血糖症的病因评述。

Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J. et al. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. Diabetes, 2003, 52:199-204.
报道一种新综合征:运动诱导的高胰岛素血症性低血糖症,特征是异常丙酮酸诱导胰岛素释放。

Vella A, Service FJ, O'Brien PC. Glucose counterregulatory hormones in the 72-hour fust. Endocr Pract, 2003, 9:115-118.
72 小时禁食时的葡萄糖抗调节激素。着重讨论胰升糖素缺乏的诊断。

(王贤才,冯世良 译;曾汉英,于璐,孙熙泉 校)

# 第 244 章
# 多腺体病

Henry M. Kronenberg

内科医生需要识别涉及一种以上互无依托性的内分泌腺病，是由于以下一些原因。首先，根据已知多腺体病(multiglandular disease)的出现格局，临床医师诊断其中之一时，就应进而追溯另一病变。其次，多腺体病时的很多单项病变的治疗，可能与该病单独出现时不同。第三，这些疾病很多都以典型家族形式出现，故发现该综合征，可作家族性筛检。第四，了解这些非寻常病变的发生机制，可能有助于更常见的单个腺体病发生机制的认识。本章将从以上四点出发，讨论一些最具特色的多腺体病。各单个腺体病的详情，请参照其他有关章节。

## 肿瘤综合征

3 种发生机制不同的肿瘤综合征(neoplastic syndromes)，涉及一种以上内分泌腺。过去曾冠以不同名目，现在最常用的名称是 1 型多发性内分泌瘤病，2a 和 2b 型多发性内分泌腺瘤，McCune-Albright 综合征。

### 1 型多发性内分泌瘤病

1 型多发性内分泌瘤病(multiple endocrine neoplasia type 1; MEN 1)为常染色体显性遗传病，主要累及甲状旁腺、胰岛和垂体前叶。次常见的是肾上腺瘤，前肠类癌(forgut carcinoids)(主要为胸腺和肺)，脂瘤以及面部血管纤维瘤(facial angiofibromas)和胶原瘤(collagenoma)等。

#### 甲状旁腺病

甲状旁腺功能亢进(hyperparathyroidism)是 MEN 1的最常见病变，约见于 90% 以上病例。血钙浓度增高一般初见于 20 ~ 40 岁间，远早于散发的原发性甲状旁腺功能亢进时，但一般不是儿童疾病。最初无症状，以后即有所有原发性甲状旁腺功能亢进症候相继出现。与散发性甲状旁腺功能亢进时不同，病情持续进展不已，而且由长期随访可知，所有 4 枚甲状旁腺皆被累及，特点是非对称性和非同步性。这种受累态势，也使甲状旁腺手术深受制约。如切除的甲状旁腺少于 3 枚，血钙增高都会复发，但不一定是立即复发。MEN 1 的手术结果，一般不如散发性 4 腺体病时满意。有些医疗中心是把所有 4 枚腺体全部切除，再把 1 腺的部分组织植入前臂易达部位，以免遭致手术过度或不足的风险。由于很难长期保持血钙正常，因此如无症状，很多医生都会推迟手术。但这种对策如遇病人发生 Zollinger-Ellison 综合征(见后文)，可能即须调整，因为血钙增高会使这些病人的胃泌素(gastrin)水平大为增高。

#### 胰岛病

多达 80% 病例尸检时有胰腺病变，激发或抑制试验时，很多人血浆胃泌素、胰岛素、胰多肽、生长抑素(somatostatin)、血管活性肠多肽(VIP)或胰升糖素(胰高血糖素)都有相应增高。胰常为大、小腺瘤(micro/macroadenomas)广泛波及，似为增生性损害。这些多发性肿瘤的特征是常分泌一种以上胰岛激素。虽有多种细胞受累，但临床只表现为一种激素病的症状。最常见的是 Zollinger-Ellison 综合征，为伴有产胃泌素瘤的消化性溃疡。鉴定致病肿瘤实非易事。MEN-1 时的胃泌素瘤常为多发性小瘤，位于十二指肠壁。由 CT 或术中超声发现的大腺瘤(macroadenoma)，可能远不止合成胃泌素一种激素。

虽然有些中心仍在积极探索手术治疗，但因术后复发率甚高，使手术在本病的治疗中受到限制，而组

胺-2受体拮抗剂及 $H^+$, $K^+$-ATP 酶抑制剂的药物疗法则常能使胃酸分泌得到充分控制。肿瘤生长甚慢,但常有局部转移,并可转移至肝。化疗只能收到部分效果,从无治愈之说。

胰岛素瘤(insulinoma)是 MEN 1 中次常见临床重要胰岛瘤。肿瘤常甚小而为多发性,恶性者远少于胃泌素瘤。此症虽常为泛发性,但由选择性门静脉取样(selective portal venous sampling),仍能从中找出产胰岛素的主要肿瘤。治疗即切除主要腺瘤,必要时作胰次全(80%)切除术,

### 垂体病

像散发性病变时一样,垂体病亦可以分泌亢进综合征或以蝶鞍肿块或垂体功能减退的综合征出现。半数 MEN 1 病人都有垂体瘤。最常见的是泌乳素瘤(prolactinomas)。肾上腺皮质功能亢进可能由于垂体腺瘤,或为前肠类癌产生的 ACTH 或 ACTH 释放激素所促成。MEN 1 时虽常有非功能性肾上腺瘤,但能引起糖皮质激素过多的原发性肾上腺瘤则甚罕见。肢端肥大症(acromegaly)可能由于垂体肿瘤,或为胰岛肿瘤产生的生长激素释放激素所致。除须考虑非垂体瘤的异位激素和释放激素外,MEN 1 中的垂体病,无论病程经过还是治疗,都与散发性垂体病相似。

### 发病机制

MEN 1 基因在 11 号染色体上,11q13 带,为一种名为"梅宁"①的 610 氨基酸蛋白编码。梅宁是一种核转录因子(nuclear transcription factor),多数组织皆有表达。梅宁的正常功能虽仍未了解,但 MEN 1 时梅宁基因异常的形式提示为一种瘤抑制基因。梅宁基因的遗传性突变差异很大,可见于整个基因,常产生截短的(truncated)梅宁肽,可能已无功能。除了这种遗传异常为体内所有细胞所遗传外,MEN 1 肿瘤常匿有梅宁正常等位基因的缺失。也许肿瘤抑制基因二拷贝俱失(一由遗传突变,一由某一特定细胞的突变),可使细胞获得选择性优势,增殖为克隆性肿瘤,从 MEN 1 病人手术时切除的甲状腺瘤,100% 皆已发现这种克隆缺失(clonal deletion)。这些肿瘤中还汇集有其他获得性遗传改变,因此 MEN 1 中的肿瘤是以恶性肿瘤时的多步肿瘤发生形式产生的。

MEN 1 的很多特征,都可用"两击"(two-hit)肿瘤抑制模型来解释。一种遗传病的临床表现要到成年期表现出来,是由于它还需有第二突变才能进行克隆性扩增。甲状旁腺病的非对称性和持续进行不已的特性,则是由于各个甲状旁腺的非同步性和不可避免的体细胞突变。多发性胰岛素瘤可能也是以此过程产生的。

约 20% 散发性甲状旁腺腺瘤有梅宁基因突变,还有部分胰腺散发性恶性内分泌肿瘤和某些肺的散发性类癌,也是这样的。由于这些突变只在肿瘤中发生,而不见于病人的正常细胞,因此没有家族性汇集的情形。

梅宁基因突变的遗传筛查已有商品供应。由于灭活性突变可以发生在基因内的任何部位,MEN-1 家族中能由常规外显子(exons)和内含子(introns)边缘检查出遗传改变的只有 85%。因此在对家族成员进行筛查前,先要确定先证者(index case)的特定突变。由于对无症状性 MEN 1 肿瘤尚无安全有效疗法,因此遗传筛查究竟有何意义,现在仍未明确。检查活动性病变,除完整病史和体检外,最实用的单项试验是 15 岁后,定时测定血钙特别是游离钙浓度。另如泌乳素、胃泌素和空腹血糖测定等,也有助益。

## 2a 和 2b 型多发性内分泌瘤病

2a 型多发性内分泌瘤病为常染色体显性遗传病,表现为甲状腺髓样癌(MCT)、嗜铬细胞瘤和较少见的甲状腺功能亢进。MEN 2b 与 MEN 2a 关系密切,因为它也表现为甲状腺髓样癌和嗜铬细胞瘤,而且二者都涉及 *RET* 原癌基因突变(见后文)。但 MEN 2b 也有很多异常改变是 MEN 2a 没有的,如舌、唇、眼睑和胃肠道的黏膜神经瘤以及 Marfan 综合征样体型(marfanoid habitus)等。MEN 2b 罕有甲状旁腺功能亢进。MEN 2b 比 MEN 2a 少见,二者又都比 MEN 1 少见。

MEN 2a 和 2b 时的髓样癌和嗜铬细胞瘤常为双侧性。对 MEN 2a 家族的仔细前瞻性分析发现:C 细胞增生要比髓样癌的临床明显征象出现要早。生后 10 年内就能以应用胃泌素后测定降钙素(calcitonin)的方法检出 C 细胞增生,但这个检查法临床已为遗传筛查所取代(见后文)。几乎所有 MEN 2a 病人,最终都会发生 C 细胞病。C 细胞增生病人作甲状腺全切除术,可使髓样癌的发生大为减少,而 MEN 2a 病

①menin,意为 MEN 蛋白,即多发性内分泌腺瘤蛋白。

——校者

人主要是死于此癌。

约半数 MEN 2a 病人有嗜铬细胞瘤(pheocromocytomas)。通过家族性筛检,高血压出现前即可发现此瘤。MEN 2a 嗜铬细胞瘤病人血浆变肾上腺素(间甲肾上腺素)(metanephrine)水平都增高,这与散发性嗜铬细胞瘤病人是相同的。肿瘤一般都在肾上腺内,手术前即可由 MRI、CT 和[$^{131}$I]-MIBG($^{131}$I-间碘苄基胍[$^{131}$I]-metaiodobenzylguanidine)扫描确定。

几乎所有 MEN 2a 病人,*RET* 原癌基因中都匿有点突变,它们是在 10 号染色体的着丝点旁区(pericentromeric region)发现的。*RET* 基因为细胞表面受体的酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase)家族中的一员编码。脊髓、某些培养的血细胞系和所有测试过的髓样癌与嗜铬细胞瘤细胞系(包括 MEN 2a 和散发瘤病人)都有此基因表达。*RET* 与其他跨膜受体相互作用,又与神经胶质细胞衍生的神经营养因子(GCNF)族的配基结合。这个复杂的配基系统和受体,控制进入甲状腺、肾上腺和肠固有神经系统的神经嵴细胞(neural crest cells)的迁徙、增生和生存。已从 5 个不同半胱氨酸(cysteines)中发现 *RET* 突变,即在受体形成胞外配基结合域的部位。突变体 *RET* 基因以与配基无关的方式发出信号,因而起到癌基因作用。突变体 *RET* 基因能使培养细胞变形,而使转基因小鼠的甲状腺发生髓样癌。

从 C 细胞或肾上腺髓质细胞的弥漫性增生转变到甲状腺或肾上腺的克隆性肿瘤,可能是需要以后的体细胞突变的,包括这些肿瘤常见的染色体 1p、3p、3q 和 22q 上遗传标志的丧失。

MEN 2b 病人 *RET* 激酶的底物结合袋(substrate binding pocket)有点突变发生,最常见的改变是甲硫氨酸-918 转变为苏氨酸。突变使激酶活化,并使它对底物的特异性发生改变。

无肾上腺及甲状旁腺肿瘤的家族性甲状腺髓样癌,也是 *RET* 基因突变引起的,包括引起 MEN 2a 的同样突变,以及 *RET* 基因激酶域的独特突变。*RET* 基因的系统分析证明:显然属于散发性甲状腺髓样癌的病人,也有 *RET* 基因的遗传性改变发生,但孤立性嗜铬细胞瘤和甲状旁腺腺瘤的病人,*RET* 基因未见有此遗传性改变。值得注意的是,有些肠交感神经系统神经元缺失的家族性 Hirschsprung 病患者,*RET* 基因是灭活的。

现在已以直接的遗传测试代替降钙素试验,用于 MEN 2 家族的筛检。这些遗传研究证明:降钙素试验甚至甲状腺组织的组织学分析,对家族内病变的检测都能产生假阳性和假阴性结果。好在 *RET* 基因内能引起遗传病的位点数量有限,因此现在遗传试验已可常规进行。现在对 MEN 2a 病人 5 岁前手术,预防甲状腺髓样癌的发生;更严重的 MEN 2b 病例是在 6 月龄前手术。

## McCUNE-ALBRIGHT 综合征

McCune-Albright 综合征是由多骨纤维性结构不良(polyostotic fibrous dysplasia)、淡褐色皮肤损害("咖啡牛奶斑")和内分泌病(一般为性早熟)三联征构成的非遗传病。可能发生多种内分泌异常。性早熟(precocious puberty)女孩比男孩多,但与促性腺激素无关。甲状腺功能亢进是自主性甲状腺结节引起的。肢端肥大症则为垂体腺瘤产生的生长激素(泌乳素亦常有)所致。肾上腺皮质功能亢进是与 ACTH 无关的肾上腺腺瘤所致。低磷酸盐血症性佝偻病可能是结构不良的纤维组织释出的一种体液因子所致,患者血钙浓度正常,磷酸盐流失,1,25-二羟维生素 $D_3$ 水平则失之正常或低下。

内分泌病变的这些令人不无困惑的情况,由于发现受累组织中的细胞潜含 $G_S$ 蛋白 α 亚单位突变而得以澄清。$G_S$ 蛋白把细胞表面受体与腺苷酸环化酶活化联系起来。McCune-Albright 综合征的突变是 $G_S$ 亚单位中精(氨酸)201(Arg 201)点突变,这些突变使得 $G_S$ 活性延长,并使腺苷酸环化酶不适当活化。环磷酸腺苷(cAMP)水平增高促使细胞增生和激素分泌。McCune-Albright 综合征病人是遗传嵌合体(genetic mosaics)。也许在胚胎早期有一细胞的 $G_S$ 基因发生点突变,以后增生、分化并进入正常骨、皮肤和内分泌组织中。因环磷酸腺苷增高而发生增殖的细胞型中,将转以异常细胞为主体,引起病变。由于此病从未遗传,故当此突变在胚胎所有细胞中出现时,可能即为致死性。反之,发生在 Arg 201 处的同样突变则已在孤立性肢端肥大和自主性甲状腺结节中发现。因此可以设想 McCune-Albright 综合征是最突出的代表,在这个包括广泛的疾病谱中,病情轻重和表现不一,是由始发突变细胞的发育阶段决定的。

## 自身免疫综合征

以淋巴细胞浸润和器官特异性自身抗体为特征

表 244-1

自身免疫多腺综合征的临床特征

| | 1型 | 2型 |
|---|---|---|
| 皮肤黏膜念珠菌病 | 极常见 | 未见 |
| 甲状旁腺功能减退 | 常见 | 罕见 |
| Addison 病 | 常见 | 常见 |
| 原发性性腺功能减退 | 常见 | 可见 |
| 自身免疫性甲状腺病 | 罕见 | 常见 |
| 自身免疫性糖尿病 | 可见 | 常见 |
| 垂体炎 | 可见 | 可见 |
| 自身免疫性肝炎 | 可见 | 未见 |
| 恶性贫血 | 可见 | 可见 |
| 白癜风 | 可见 | 可见 |
| 吸收不良综合征 | 可见 | 乳糜泻时有 |
| 脱发 | 常见 | 可见 |
| 重症肌无力 | 未见 | 可见 |
| 角膜病 | 常见 | 未见 |
| 鼓膜钙化 | 常见 | 未见 |
| 遗传性 | 常染色体隐性 | HLA 相关性 |
| 起病年龄 | 一般儿时 | 一般成年期 |

的器官特异性自身免疫病(organ-specific autoimmune disease),常引起内分泌功能减退或亢进。该病的临床表现常只限于一种腺体。但在家族或个别病人中出现一种以上内分泌腺病的情况,也不少见。根据病情表现和遗传方式的典型表现,可以把两种临床症候重合的综合征区别开来(表 244-1)。

## 1 型自身免疫多腺综合征

1 型自身免疫多腺综合征(autoimmune polyglandular syndrome type 1)是罕见病,亦称自身免疫多内分泌腺念珠菌病和外胚层营养不良综合征(autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy syndrome),主要见于儿童早年。黏膜皮肤念珠菌病几见于所有病人,并常为其首先出现的征象。甲状旁腺功能减退和 Addison 病是最常见的内分泌征象,约见于 70% ~80% 病例。甲状旁腺功能减退常在 Addison 病之前出现,二者一般皆于 15 岁前发生。卵巢功能提前衰竭(约见于60%受累妇女)常以继发性闭经出现,男子睾丸萎缩发生较少。12%病例有胰岛素依赖性糖尿病,一般在成年期发生;甲状腺功能减退罕见。

本综合征的非内分泌部分,除黏膜皮肤念珠菌病外,还有脱发、白癜风、角膜混浊、自身免疫性肝炎、牙釉质发育不良、鼓膜钙化、指甲营养不良(但与明显念珠菌病的相关性不大)、壁细胞萎缩和维生素 $B_{12}$吸收不良以及比较广泛的肠吸收不良和脂泻。还有数例发现脾缺失,末梢血涂片有 Howell-Jolly 小体发现。

任何以甲状旁腺功能减退、原发性肾上腺功能减退或黏膜皮肤念珠菌病出现的病人,皆应注意追溯本病的各项内容。甲状旁腺功能减退可按散发性病变时处理,口服钙剂及 1,25-二羟维生素 D,但不同程度的肠吸收不良治疗可能甚为棘手。念珠菌病可用酮康唑(ketoconazole),收效甚佳。

1 型自身免疫多腺综合征为常染色体隐性遗传病,原因是为转录因子即自身免疫调节物-1(AIRE-1)编码的基因发生的各种灭活性突变。AIRE-1 在淋巴组织(包括胸腺的上皮细胞)表达。器官特异性自体抗体出现在疾病显示之前,并能由此提示特异性终器损害。但这些抗体的作用和此症的确切发生机制仍未明了。

## 2 型自身免疫多腺综合征

此型综合征比 1 型常见得多,主要见于成人。最常见的表现是胰岛素依赖性糖尿病和甲状腺功能失常(自身免疫性甲状腺功能减退或 Graves 病)。Addison 病则是第 3 种主要内分泌病成分。虽然以自身免疫性糖尿病或甲状腺病出现的病例,临床表现大多只限一种腺体,但在自身免疫性 Addison 病患者中有很大一部分人还有其他内分泌腺的临床病征。2 型多腺综合征的其他次常见成分还有原发性性腺功能减退和垂体炎。恶性贫血、白癜风、乳糜泻、脱发和重症肌无力等,亦可见到。

本综合征各项成分的治疗,与以单项孤立性病变发生时的治疗相同,但在对所有单项患者进行检查和随访时,应想到病变汇集的可能。如甲状腺激素治疗对两种病变的患者都能引起肾上腺功能减退的症状。因此所有自身免疫性甲状腺功能减退病人都应深入了解病史(包括家族史)、全面体检,对肾上腺功能减退的特异性实验室检查项目,不宜把握过严。再者,甲状腺、肾上腺和性腺的联合功能减退,可能很像垂体功能减退,但由特异性激素测试是不难加以区分的。由于本综合征的多种成分可能不是同时发生的,因此应定期检查,及时了解其他成分的相继出现。

2 型自身免疫多腺综合征常以典型 HLA 相关性在家族中遗传。但即使在同卵双生中,HLA 相关性对疾病的预测也不是绝对的,因此环境因素在本病的表现中,肯定亦有作用。主要是每个家族都有几种不

同的自身免疫病。遗传的是自身免疫易损性(易患病性,vulnerability)而非特定的脏器病。作为多腺综合征组成部分的糖尿病,通常是在年龄较大时出现,发展则比孤立性自身免疫糖尿病时为慢。但多腺病和孤立性糖尿病在特异性 DQ 基因座相关的特征上,二者并无不同。

器官特异性抗体出现在临床病变之前,并能预示以后病变的发生。但这些抗体在器官功能减退中起何作用,仍未肯定。

## 推荐阅读


Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, et al. Germline mutations of the MEN 1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. Hum Mol Genet, 1997, 6:1169 - 1175.

1 型家族性多发性内分泌瘤病及有关状况时 MEN 1 基因的种系突变,本文是有关梅宁基因改变的第一份大系列报道。

Eisenhofer G, Walther MM, Huynh T-T, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical clinical phenotypes. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86:1999 - 2008.

Von Hippel-Lindau 综合征和 2 型多发性内分泌瘤病中嗜铬细胞瘤,临床生化表型不同。本文分析大量病例,深入探讨了两种家族性嗜铬细胞瘤在生物学和诊断上的差异。

Gibril F, Chen Y-J, Schrump DS, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocr Metab, 2003, 88:1066 - 1081.

前瞻性研究阐明 MEN 1 型肿瘤的一种罕见有时为致死性自然病史,并就其预防、诊断和治疗提出建议。

Hansford JR, Mulligan LM. Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: From neoplasia to neurogenesis. J Med Genet, 2000, 37:817 - 827.

*RET* 相关病变时分子发生机制的全面评述。

Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener JW, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med, 1994, 331:828 - 835.

MEN 2a 型家族临床筛查与 DNA 分析的比较。本文是第一份"现场"证明 DNA 分析比降钙素测定好的报告。

Lumbroso S, Paris F, Sultan C. McCune-Albright syndrome: Molecular genetics. J Pediatr Endocrinol Metab, 2002, 1S(Suppl 3):875 - 882.

McCune-Albright 综合征分子遗传学综述。


(王贤才,冯世良 译;曾汉英,于璐,余益吾 校)

# 第245章
# 多脏器综合征:类癌综合征

John A Oates
Kenneth R. Hande

类癌综合征(carcinoid syndrome)含有肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell)恶性肿瘤的相关系统症候。皮肤潮红、腹泻和心瓣膜损害就是这些肿瘤最常见的内分泌影响。

## 肿瘤

引起类癌综合征的肿瘤,具有肠嗜铬型神经内分泌细胞的特征。这些肿瘤的特点是含有5-羟色胺(5-hydroxytryptamine)(血清素〈serotonin〉)和P物质之类速激肽(tachykinins)。与类癌综合征有关的转移瘤,一般来自回肠的原发瘤。但小肠其他部分的肿瘤、胚时前肠衍生的脏器(如支气管、胃、胰、甲状腺等)以及卵巢和睾丸畸胎瘤(testicular teratomas)等,也能产生此综合征。来自回肠的类癌,一般组织学特征为细胞巢密集,大小和核外观一致。组织化学特征是嗜银反应(argentaffin reaction),细胞能把银盐转化为金属银。但嗜银反应阳性并非诊断所必需,因为由胚胎前肠衍生的脏器类癌,几乎不含嗜银细胞。类癌超微检查可见电子密度高的分泌颗粒。

类癌有向肝转移的特征,可以肝的广泛转移为其突出表现。肝外转移可见于骨(常为成骨性损害)、肺、胰、脾、卵巢、肾上腺和其他脏器。

阑尾原发类癌常见,但很少发生转移。大肠类癌则可转移,但几从未有过内分泌效应。

## 临床表现

类癌的特点是生长徐缓,很多类癌病人发现后尚能存活十年左右。病程经过主要是由于肿瘤的内分泌功能所致。死亡则常由于心脏或肝衰竭以及与肿瘤增长有关的并发症。

### 扩血管性发作

皮肤潮红是最常见的临床征象。典型潮红出现在头颈部(脸红区)。有些病人有由红到紫再到苍白的鲜明颜色改变。潮红发作时间长可能伴有流泪和眶周水肿。潮红还可伴有心动过速,血压下降或无改变。潮红发作时血压增高罕见,类癌综合征不是持续性高血压的病因。兴奋、用力、进食和饮酒皆可诱发潮红。

### 毛细血管扩张

除了阵发性皮肤血管扩张外,有些病人还有毛细血管扩张(telangiectasia),主要是在面部和颈部,而以颧部最为突出。

### 胃肠症状

潮红发作时,可能出现肠活动亢进,而有腹鸣、痉挛性腹痛和暴发性腹泻。慢性腹泻更为常见,可带分泌性腹泻成分。如腹泻甚重,可能尚有吸收不良。

### 心脏征象

瓣叶和心内膜斑块性增厚主要见于右心,左侧亦可轻度受累。心内膜增厚是由包埋在富含黏多糖基质中的平滑肌细胞构成的。瓣叶、腱索和乳头肌的增厚和畸形影响瓣膜功能,可致关闭不全、狭窄和联合功能损害。纤维化过程则可致三尖瓣关闭不全,肺动

脉口小而狭窄，这是一种有害的血流动力学联合改变。心房和心室顺应性减低以及有时发生的心排出量增高(可能由于有一种扩血管剂持续释出)则可使心功能障碍更为加重。

### 肺

支气管收缩虽是类癌综合征不很常见的征象,但可甚严重,常以潮红发作时最为显著。

### 其他

肠梗阻可能由于原发肿瘤,或为周围肠系膜的促结缔组织生成性(促粘连性)反应(desmoplastic reaction),有时原发瘤还可引起胃肠出血。肝内瘤块坏死能引起一种包含腹痛、压痛、发热和白细胞增多的急性综合征。肝常因转移性损害的存在而肿大,但在肝功能出现异常前,肝脏可能已为生长缓慢的肿瘤转移广泛累及。类癌综合征所致全身疲惫和虚弱,往往是人们估计不足的。严重而持久的潮红发作并有危及生命的血流动力学改变和支气管收缩,即为**类癌危象**(carcinoid crisis)。诱发危象的因素有麻醉/手术,肿瘤坏死,儿茶酚胺输注等。

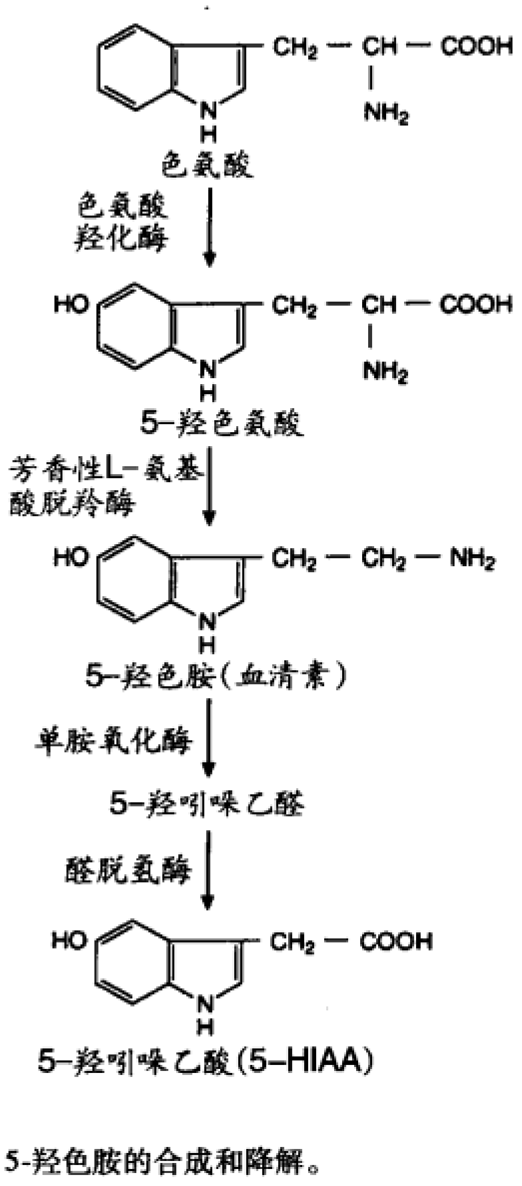



**图 245-1** 5-羟色胺的合成和降解。

## 类癌的内分泌功能

### 5-羟色胺

类癌最常见的生化特征是色胺羟化酶的存在,促使色胺生成5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan;5-HTP)(图245-1)。典型的回肠类癌还有芳香L-氨基酸脱羧酶(aromatic L-amino-acid decarboxylase),作用为促使5-HTP转化为5-羟色胺(血清素)。但胃类癌常无此酶而以5-HTP释出。

5-羟色胺由肿瘤释出后,主要由单胺氧化酶(monoamine oxidase)灭活。血小板摄取也是游离5-羟色胺清理出血的途径。单胺氧化酶使5-羟色胺氧化为5-羟吲哚乙醛(5-hydroxyindoleacetaldehyde),后者再在醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase)作用下,迅速转化为5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid;5-HIAA)(图241-1)。此物迅速排入尿内;几乎所有循环中5-羟色胺都是尿中5-HIAA的来源。

### 速激肽

类癌储存速激肽(tachykinins)族肽类,潮红发作时释出。有几种肽是由共同的前体β-前激肽原(β-preprotachykinin)衍化来的,其中神经肽K、神经肽A和P物质已从类癌综合征者的肿瘤和血中鉴定到。

### 其他有生化活性的物质

有些类癌(特别是胃类癌)释出大量组胺,可由尿中组胺或其代谢物*N*-甲基组胺(*N*-methylhistamine)排出增多获悉。

类癌与很多异位内分泌综合征有关,如肿瘤异位产生ACTH的肾上腺皮质功能亢进和分泌生长激素释放激素的肢端肥大症等。

### 潮红机制

儿茶酚胺能激起潮红,运动和情绪冲动时发红可能以此。实验性诱导潮红,异丙肾上腺素(isoprotere-

nol)注射量仅需0.5 μg即可收效。五肽胃泌素(pentagastrin)也只要0.25 μg,即可引发潮红,有些人可因进食而发红,可能是由于这项作用。由于这些药学作用诱导的发作,血流动力学改变可能很大,因此应用肾上腺素及其他肾上腺素能胺类,应像对待五肽胃泌素一样十分审慎。生长抑素(somatostatin)可能阻断潮红发作。

大多数证据都提示速激肽是类癌潮红的介质。潮红发作时,能从血浆中鉴定到速激肽,特别是神经肽K(neuropeptide K)。现知五肽胃泌素诱导的潮红期间,速激肽水平增高,而当此潮红反应为生长抑素抑制时,速激肽增高亦被阻断。速激肽已知为扩血管剂。

5-羟色胺不引起潮红。分泌组胺和胃类癌患者的潮红发作当系组胺所致。

## 5-羟色胺产生过多的病理生理

5-羟色胺可致肠活动亢进和腹泻。膳食中色氨酸大部进入羟化途径,可用于烟酸和蛋白形成的色氨酸减少时,就会发生5-羟色胺生成过多的继发影响。尿中5-HIAA排出量>100 mg/d时,血浆色氨酸水平减低,并有烟酸缺乏症候出现。

## 诊断

如所有临床征象齐备,则类癌综合征甚易识别。但只有其中任何一种征象存在时,亦须想到此症。

诊断标志为5-羟吲哚类生成增多和尿中5-HIAA排出增多。正常情况下,5-HIAA每日排出量在9 mg以下。吃含5-羟色胺的食品,可使类癌综合征的生化诊断复杂化;香蕉和胡桃中所含5-羟色胺量,即足使尿中5-HIAA排出量异常增高。因此应向病人说明:在留尿送检5-HIAA期间,要回避这些食品,以免为此操心,并因尿中5-HIAA排出的虚高而增加检测费用。膳食中5-羟吲哚类皆已剔除后,尿中5-HIAA日排出量达25 mg,即可诊断类癌。但类癌综合征以及非热带性口炎性腹泻(nontropical sprue)或急性肠梗阻时,也能增至9~25 mg范围。测定血液或血小板中5-羟色胺亦有意义,但诊断价值仍不如测定尿中5-羟色胺的主要代谢物。

腹部和胸部CT扫描以及放射性核素标记的生长抑素受体配基成像技术,有助于原发和继发瘤波及范围及定位检查。

## 鉴别诊断

尿中5-HIAA排出量正常而有潮红发作的病人,应想到其他诊断的可能。系统性肥大细胞激活的病变,包括系统性肥大细胞病(systemic mastocytosis)和特发性过敏反应(idiopathic anaphylaxis)时,即可发生潮红和腹泻,如尿中5-HIAA排出未增多,应作此考虑。此外,有遗传因素的人饮酒后、绝经期后妇女以及伴有其他神经内分泌瘤如血管活性肠多肽瘤(VIP瘤)、甲状腺髓样癌等。

## 类癌综合征变异型

肿瘤起源影响生物学活性物质的生成、贮存和释放。典型类癌综合征一般见于来自中肠的肿瘤,它们几乎都分泌5-羟色胺。肿瘤的5-羟色胺含量常很高,瘤内嗜银反应阳性细胞巢密集,而起于胚时前肠的肿瘤,嗜银细胞较少,5-羟色胺含量较低,可能分泌5-HIP。异位激素生成(如Cushing综合征和肢端肥大症)及多发性内分泌腺瘤更易与胚时前肠肿瘤偕发。

胃类癌病人的潮红颇具特色,先为鲜红的斑片性红斑区,边缘蜿蜒而境界清晰,随着淡蓝色的加重,红斑区亦趋融合。进食尤易诱发潮红。肿瘤一般皆无脱羧酶,故分泌5-HTP;组胺分泌亦多,故消化性溃疡发生率高,这些病人的潮红主要是组胺引起的。

发生在支气管的类癌,潮红发作更重,持续时间常更长,并有眶周水肿、流泪和流涎、低血压、心动过速和快速型心律失常、焦虑、震颤等征象。恶心呕吐、暴发性腹泻和支气管收缩皆可发展甚重。这类病人在治疗上亦有特色,即他们的严重潮红症状,常能以皮质激素防止。

## 治疗

类癌综合征的治疗包括:(1)药物治疗体液因素所致症状;(2)削减肿瘤质量。

发现生长抑素能防止类癌综合征的潮红和其他内分泌征象,是类癌治疗的重大进步。生长抑素同类物的推出,生物学半衰期又比天然激素长,使得皮下注射成为简便可行的治疗途径。有一种生长抑素同

类物即奥曲肽(octreotide),能使大多数类癌综合征病人的潮红及其他内分泌症候大为改善,与此同时,尿中5-HIAA排出量和血中速激肽水平亦常减低。由于这些内分泌症状(包括疲惫感)的改善,生命质量也能得到很大提高。奥曲肽皮下注射,约8小时1次,通常由75~150 μg开始,逐渐增量,至使潮红及其他症状获得最大程度抑制,通常单剂是用到750 μg或更低。有一种微粒剂型的长效奥曲肽(octreotid LAR),每月只需用药1次。但要使奥曲肽达到稳态水平,可能需经2~3月,在此期间,可能要皮下注射奥曲肽,以事补偿。奥曲肽有一虽不常见但甚严重的不良反应,即低血糖,可能是胰升糖素和生长激素的分泌遭受抑制所致。奥曲肽抑制胰腺外分泌功能可致脂肪泻,抑制缩胆囊素(cholecystokinin)释出可致胆石症。接受奥曲肽治疗的病例,约5%肿瘤退化,总的说来,用药病例肿瘤发展都较慢,中位数生存时间也比历史上对照组为长。奥曲肽还能防止和治疗类癌危象,有时手术中或肿瘤坏死时,大量介质释出,即可能发生此症。分泌组胺的胃类癌,封闭$H_1$-和$H_2$-组胺受体,也可使潮红发作大为减轻。

少数发生在卵巢或睾丸畸胎瘤以及支气管上的类癌,由于早期诊断,手术切除后得以完全治愈。这些肿瘤因向体循环直接释出体液性介质,故在发生转移前,即可出现症候。反之,向门脉循环释放体液性物质的肿瘤,由于大多被肝代谢,故一般要到发生肝转移后,才会发生症候。如果肿瘤发展甚慢,即使已经发生转移,肿瘤质量的有效削减,也能减少发病,提高生命质量。适选病例可以肿瘤缩减术(debulking)达此目的,如单叶转移时的半肝切除术,肝脏大量浅表转移的切除,原发瘤和已有转移的局部淋巴结一并切除等。外科治疗期间择期切除胆囊,可以防止奥曲肽治疗时可能并发的胆石症。由于肝转移的血液供应以动脉为主,故经皮栓塞受累最重肝叶的动脉供应,亦可使未能手术的肝转移灶削弱,但这项操作发生并发症的风险甚大。细胞毒性药物单药或联合急性化疗,收效甚微,但在肝动脉栓塞时,同时配合动脉注射,或能受益。肿瘤显示发展,或细胞削减及奥曲肽治疗后临床症象未见改善的病例,可能须以α-干扰素辅助治疗。

切除原发肿瘤、削减肿瘤量和应用奥曲肽(必要时佐以α-干扰素)的联合治疗,可使症状大为减轻,生命质量提高,同时也使能损害心脏的体液物质释出减少,从而使病人的存活期延长。

## 推荐阅读

Crocetti E, Paci F. Malignant carcinoids in the USA. SEER 1992—1999. An epidemiological study with 6830 cases. Eur J Cancer Prev, 2003, 12:191 - 194.

作者从流行病学角度分析1992~1999年美国恶性类癌6800例,13%诊断时已有转移,24%肿瘤为多发性,5年存活率为82%。

Erikkson B, Oberg K: Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: Future outlook. Ann Oncol 1999;10(Suppl 2):S31 - S38.

生长抑素同类物治疗神经内分泌瘤(包括类癌)15年的总结。

Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 5-decade analysis of 13 715 carcinoid tumors. Cancer 2003;97:934 - 959.

50年中类癌13 715例分析,证明类癌诊断正在增加。

Moller JE, Connolly HM, Rubin J, et al: Factors associated progression of carcinoid heart disease. N Engl J Med 2003;348:1005 - 1015.

分析与类癌心脏病进展有关的因素,认为5-羟色胺水平高和需用化疗的病例预后较差。

Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, et al: Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumors. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;12:55 - 58.

作者等的研究证明血浆嗜铬粒多肽A水平对类癌的诊断意义不大。

(王贤才,冯世良 译;曾汉英,于璐,曹诚 校)

# 第246章
# 性别分化失常

Maria I. New
Nathalie Josso

胎生期间，性腺、生殖管和外生殖器在性别上是双态的，视遗传和内分泌因素之有无而定，它们几乎全都是主动施加男性影响的。在性别分化上的这种不对称机制，对间性(intersex)病变的发生机制有着重要作用。男性假两性畸形即46,XY男性的男性化不全，是某一或几种男性化因素合成、代谢或作用缺陷所致。反之，女性假两性畸形则是女性原基(female anlagen)不适当接受男性化因素的影响造成的。

## 正常性别分化的解剖

### 男性分化

#### 睾丸分化

生殖嵴(gonadal ridge)是性原基的代表，不断有胚外原生殖细胞(extraembryonic primordial germ cells)进入。睾丸分化最先能被识别的事项，发生在妊娠第7周，即出现原始Sertoli细胞(支柱细胞)，它们聚集形成精小管(seminiferous tubules)，产生Müller管(副中肾管)抑制激素(antimüllerian hormone;AMH)。妊娠第8周，Leydig细胞(间质细胞)分化，并渐增加，到妊娠12~14周时开始退化。出生时留下的Leydig细胞极少，以后到青春期Leydig细胞又复出现。

#### 躯体性别分化

性别分化后，内生殖道由两对导管构成，即Wolff管(中肾管)和Müller管(副中肾管)。男性Müller管从第8周开始退化，约于第10~12周大致完成。Wolff管发育为输精管、附睾和精囊。妊娠第10~11周，围绕管口发生前列腺芽，尿生殖窦长出并融为前列腺囊(prostatic utricle)，相当于男性的阴道(图246-1)。妊娠10周，生殖结节伸长，尿道褶在尿道沟上融合，形成尿道阴茎部(penile urethra)，而生殖隆起则向后移动，融为阴囊。男性解剖发育约于妊娠90日完成，但阴茎是在妊娠20周到足月期间生长，其时血清中睾酮水平反而是在下降的。还有几种生长因

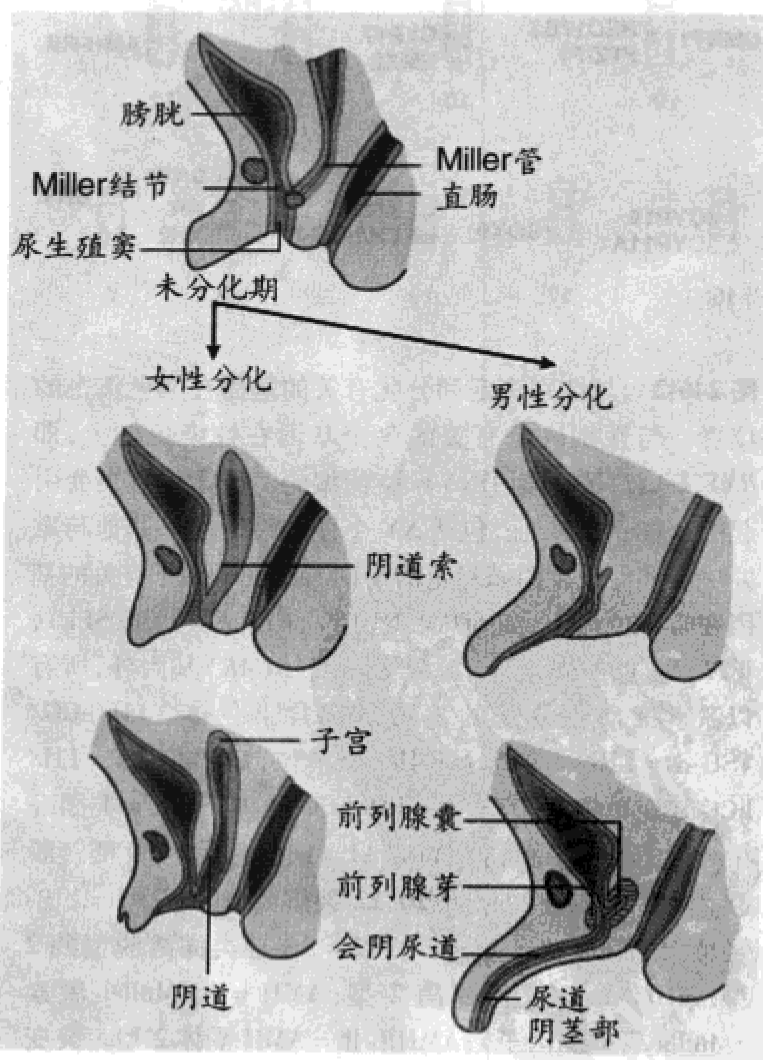



图246-1 尿生殖窦的分化。(由Josso N. Physiology of sex differentiation: A guide to the understanding and management of the intersex child. In Josso N〈ed〉. The Intersex Child. Basel: Karger, 1981, p1)

子也与此有关。

## 女性分化

### 卵巢分化

胚胎卵巢分化起步虽比睾丸慢，但最终达到的成熟度则高于睾丸。妊娠 12～13 周，皮质最深层有些卵原细胞（oogonia）进入减数分裂前期。到妊娠 7 月时，所有生殖细胞都已进入或完成减数分裂前期。胎儿粒层细胞产生雌激素的发育期，与睾丸产生睾酮是相同的，但卵巢产生的 AMH，可能要到出生后才能发现。

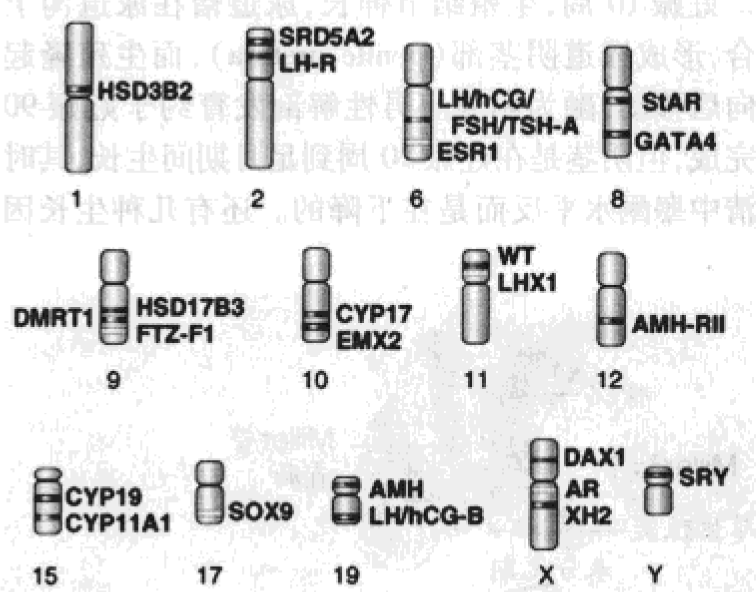



**图 246-2** 与性别决定和分化有关的基因在染色体上的位置。与性别决定有关的 3 个基因在性染色体上，即 *RXY*，*DAX1*，*HX2*，为 DNA 解旋酶编码。*HX2* 位点突变引起的 ATR-X 综合征，包括 XY 个体的性转变。其他与睾丸决定和促使生殖嵴稳定的早期形态发生因子有关的基因在常染色体上，如 *SOX9*，*DMRT1*，*FTZ-F1*（编码 SF1），*WT1*，*EMX2*，*LHX1* 等。除雄激素受体（*AR*）基因外，所有以激素推动性分化的基因都在常染色体。LH/hCG/TSH-α = LH/hCF/FSH/TSHα 亚单位；LH/hCG-β = LH/hCG β 亚单位；LH/CG-R = LH/hCG 受体；StAR = 类固醇生成性急性调节蛋白；CYP11A1 = 细胞色素 P450 侧链断裂；CYP17 = 17α-羟化酶/20，22-裂解酶；HSD17B3 = 17β-羟类固醇脱氢酶 3 型；HSD3B2 = 3β-羟类固醇脱氢酶 2 型；SRD5A2 = 5α-还原酶 2 型；AMH = 抗 Müller 激素（Müller 管抑制因子）；AMHR-Ⅱ = AMH 受体 2 型。突变体 CYP19（细胞色素 P450 芳香酶）和 ESR1（雌激素受体-α）虽与正常性分化无关，但能引起异常性表型。缩写均由美国生物技术信息中心及在线人类孟德尔遗传（NCBI-OMIM）；http//www.ncbi.nim.gov/Omin.

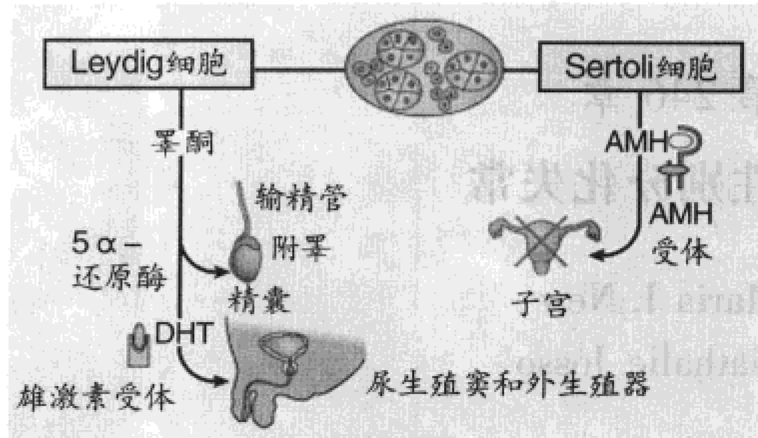



**图 246-3** 男性生殖道分化的有关激素。Leydig 细胞合成的睾酮维护 Wolff 管，还原为二氢睾酮后，使尿生殖窦和外生殖器男性化。胎儿 Sertoli 细胞产生的 Müller 管抑制激素抑制该管，不使发育为子宫和输卵管。（由 Josso N. Physiology of sex differentiation: A guide to the understanding and management of the intersex child. In Josso N 〈ed〉. The Intersex Child. Basel; Karger, 1981, p1）

### 躯体性别分化

女性胎儿性别分化，以妊娠 10 周时 Wolff 管退化为特征，Müller 管则发育为输卵管、子宫和阴道上部。阴道分化是在 Müller 结节水平，居 Wolff 管口之间，也就是男性形成前列腺囊处。男性的前列腺囊紧靠膀胱颈下开口，女性的阴道下端则沿尿道后壁下行，而在体表另有一开口（图 246-1）。外生殖器女性化始于生殖隆起间的背侧连合形成，女性不向后迁移或融合，而是形成大阴唇（labia majora）。由于生殖褶不融合，故形成小阴唇（labia minora），生殖结节则形成阴蒂（clitoris）。女性所有这些步骤都是在无激素刺激下发生的，但最初形成 Müller 管需要信号分子 WNT4。

## 性别分化机制

### 性别决定的遗传学基础：SRY 及其配偶体

睾丸分化通常称为性别决定（sex determination），因为它决定是否产生睾丸激素，此后躯体性别分化是由它推动的。哺乳动物的性别决定主要由 SRY，它是 Sertoli 细胞表达的转录因子，Y 染色体上拟常染色体区（pseudoautosomal boundary）近端有一

基因编码(图246-2)。性染色体的拟常染色体区减数分裂时进入同源重组,决定睾丸的基因必须位于非重组Y特异区。约15% XY性转变女性(sex-reversed females)有*SRY*突变,反之,X染色体上*SRY*易位则将使XX个体成为男性。

正常*SRY*转录虽是必要的,但它不能保证睾丸的正常分化。SRY靶基因尚未鉴定到,可能有重要作用;除SRY外,还有很多转录因子也是睾丸发育所必需的(图246-2),其他功能也常如此。如1型Wilms瘤(*WT-1*)基因突变导致Wilms瘤和肾功能障碍,*SOX-9*突变则与短指性发育不良①有关。孤儿核受体类固醇生成因子1型(SF-1)(亦作FTZ-F1)和DAX-1(亦作Ahch)都是肾上腺和垂体正常发育所必需的。小鼠中已证明:Dax-1抑制*Sry*与剂量相关,也是睾丸生发上皮完整性所必需的。与性别决定有关的基因在染色体上的位置见图246-2。

## 睾丸激素的生物合成和作用

生殖道男性化(virilization)是由AMH和睾酮介导的,二者缺失或灭活,女性分化即可通行无阻(图246-3)。AMH是未成熟Sertoli细胞和生后粒层细胞分泌的糖蛋白,促使Müller管退化。该基因在19号染色体上,是转化生长因子β(TGF-β)族中的一员,通过Ⅱ型AMH受体作用,后者的基因位于染色体12q13。在信号传导上,AMH利用骨形态发生蛋白族的3个1型受体:ALK2,3,6,都能激活胞质效应物SMAD1和5。

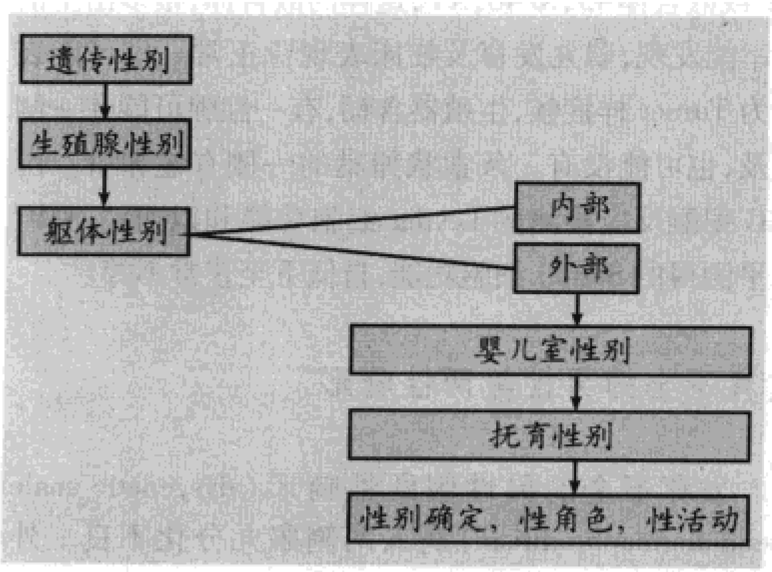



**图246-4**　性别分化阶段。受精时由遗传型性别决定生殖腺性别,进而决定躯体和法律性别。性别鉴定通常是由抚育性别决定的。(由New MI, Levine LS. Congenital adrenal hyperplasia, In Harris H, Hirschhorn K 〈eds〉. Advances in Human Genetics. New York: Plenum Press, 1973, p251.)

雄激素作用为支持Wolff管,促使尿生殖窦和外生殖器男性化。睾酮是胎儿Leydig细胞在促性腺激素刺激下,通过类固醇生成酶的协调作用(这些酶在肾上腺内大多亦有表达),由类固醇生成的。类固醇生成途径起步所需P-450侧链裂解酶,位于线粒体内膜。胆固醇向线粒体转移,须有类固醇生成性急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein),它是一种磷蛋白,编码基因在染色体8p11.2。类固醇生成性急性调节蛋白(StAR)、类固醇生成性P-450酶和AMH都接受SF-1的正面调节,DAX-1则为拮抗作用。

人类胎儿9周时即能检测到睾酮的产生,15~18周增至高峰,以后急剧下降,因此胎生后期,男女胎儿的血清睾酮浓度是重合的。妊娠末3月人绒膜促性腺激素(hCG)下降,而由下丘脑-垂体轴控制睾丸功能活性。

睾酮是胎盘释放入血的主要类固醇,通过被动扩散或胞饮(pinocytosis)进入细胞。睾酮在细胞内通过5α-还原酶作用转化为二氢睾酮(DHT)(图246-3)。5α-还原酶已克隆到两种不同的同工型(isoforms):Ⅰ型大量存在于前列腺和外生殖器区。DHT与雄激素受体结合的亲和性和稳定性都高于睾酮。因此性别分化时有5α-还原酶配备的组织如前列腺、尿生殖窦和外生殖器等处,DHT作用活跃。但睾酮浓度高时,与雄激素受体的相互作用亦与DHT相似。

## 性分化期

正常性别分化是在不同层面发生的(图246-4)。遗传性别(染色体性别)(genetic sex)是受精时由精子提供的性染色体性质决定的。性别决定基因(sex-determining genes)决定生殖腺性别,而胎儿睾丸激素之有无决定躯体性别(somatic sex)。性别鉴定(gender identity)早年即由性别抚育(按男孩还是按女孩抚育)确定下来,但到青春期可因激素因子的影响而受到干扰。

①原文为campomelic dysplasia,此术语含义不很一致,通常似指"弯肢发育异常"即"弯肢侏儒症",亦指"短指"或"躯干"发育异常。
——校者

## 生殖腺性别失常

生殖腺性别(gonadal sex)失常有时伴有性染色体异常。

### TURNER 综合征

Turner 综合征病人为正常女性生殖器,身材矮小,典型畸形包括臂外偏角(携角)(carrying angle)增大、蹼颈、发线低、盾状胸、乳头间距大和面部特征(耳低、颌小)等。染色体组为 45,X,发生率约为 2500 次生育中 1 例。Turner 综合征患者在人类生长激素治疗下,最终身长已有提高。患者因卵巢发育不全,仅为双侧条纹而无卵泡,故不能生育。Turner 综合征患者为原发闭经和不育。但因内生殖器包括子宫和输卵管仍正常,故可作体外受精(*in vitro* fertilization)。

### KLINEFELTER 综合征

患者男性,阴茎和阴囊发育正常,但睾丸小而质硬,因无精子而致不育。核型一般为 47,XXY,激素改变为促性腺激素水平增高,血清睾酮浓度减低。Klinefelter 综合征为常见病,每 500 名男子中约有 1 例。

### XX 男性综合征

46,XX 核型男子,男性内、外生殖器正常,但与 Klinefelter 综合征时一样,睾丸小、无精、不育。散发病例中,90% *SRY* 基因易位(X 染色体),但 XX 男性则否,真两性畸形在同一家族中以常染色体隐性方式遗传。

### 真两性畸形

真两性畸形(true hermaphroditism)罕见,常为散发性,即同一人而有精小管和卵泡。多数患者皆有一卵睾体(ovotestis),对侧为一卵巢或睾丸;阴囊内常有一睾丸,卵睾体则甚少。

生殖器属性常含糊,完全男性或女性生殖器亦有少数报道。内生殖道解剖情况,视性腺性质而定。90%病例皆有子宫。睾酮对 hCG 的应答则甚不一,AMH 水平一般甚低。多数病例青春期都有乳腺发育、排卵甚至月经,但如能选择性切除睾组织,则妊娠和生育亦有可能。除非性别已被认定,男性取向应只限于无子宫且睾丸已下降的人,因为睾组织往往发育异常,且甚易恶变。真两性畸形者,大多为 46,XX 核型。为解决有睾丸组织而无 Y 染色体的矛盾,已从 46,XX 真两性畸形者的 DNA 作 *SRY* 探查。真两性畸形者一般无 *SRY*,提示至少就家族性病例而言,此症是由于基因的组成性活化,正常是由 *SRY* 触发的。

### 睾丸发育不全

睾丸发育不全(testicular dysgenesis)的特征是精小管变性,并有结缔组织入侵,像条索状性腺一样,排列如螺环。生殖细胞甚少或无,因睾丸未降,故易致恶变。临床表现与真两性畸形一样,AMH 和睾酮推动的性别分化步骤皆有缺陷,视睾丸变性的发生时机和程度而定。性腺肿瘤发生率可达 30%,故为安全计,可能以去势后再作激素补偿为宜。

#### 混合性性腺发育不全

混合性性腺发育不全是性别含糊的常见原因,特征为一侧有睾丸,另一侧为纤维性条索。核型为 46,XY 或嵌合体 45,X/46,XY;这样的嵌合体,很多出生前即幸能发现,睾丸发育及临床表现皆正常。也可能表现为 Turner 样症候,生殖器含糊,有一性腺可能在一侧触及,也可能没有。条索状卵巢的一侧有输卵管。由 hCG 睾酮反应检测的 Leydig 细胞功能和以血清 AMH 水平测得的 Sertoli 细胞功能,自低下至正常不等。

#### 发育不全的男性假两性畸形

发育不全的男性假两性畸形(dysgenetic male pseudohermaphroditism)病人两侧睾丸分化不良。外生殖器属性含糊,Müller 管衍生物皆有。临床、内分泌和细胞遗传学表现与混合性性腺发育不全时相似。

### 单纯性腺发育不全,睾丸退化综合征

单纯性腺发育不全病人为正常女性表型,有子宫

及输卵管等,但卵巢为纤维条索所取代。患者无Turner样症候,身长亦达正常高度。家族性病例有46,XX和46,XY核型(后者更多)报道。46,XY核型中,15%有*SRY*基因突变,其他无性腺的46,XY病人,性别属性都有不同程度的含糊,无Müller管衍生物。由于有些睾组织至少到妊娠10周时尚有功能,以后退化,故称"胎睾退化综合征"(fetal testicular regression)。睾丸退化可能发生在妊娠晚期甚至是在出生后。这些人虽有充分男性化,但为双侧隐睾,故又名**无睾症**(anorchia)。

## 性表型失常

### 女性假两性畸形

女性假两性畸形(female pseudohermaphroditism)是指两侧卵巢正常的46,XX胎儿性别属性含糊,也是最常见的间性(intersex)表现。少数女胎可因母亲卵巢或肾上腺皮质肿瘤的雄激素经胎盘进入,或因外源性类固醇作用而致男性化。大多数女性假两性畸形都因先天性肾上腺增生(CAH)而在出生前接触过内源性雄激素。

雄激素过多所致男性化,只限能对雄激素作出应答的外生殖器(阴道下部、生殖褶和生殖隆起、初阴〈phallus〉等)。男性化程度不一,从阴蒂轻微增大和轻度阴唇后融合,至尿生殖窦形成,开口于尿沟远端,甚至初阴末端。因无睾组织,局部无睾酮支持Wolff管结构的发育,亦无AMH产生。因此输卵管、子宫和阴道上部皆正常。如给予适当药物治疗,重建阴道,仍可能正常生育。

性别属性含糊的新生儿,如有子宫但未触及性腺组织,应想到先天性肾上腺增生(CAH)。应作核型测定,并立即进行内分泌检查,因为很多CAH病人都因盐缺失而危及生命。

## 先天性肾上腺增生

先天性肾上腺增生(CAH)是类固醇生成的单基因常染色体隐性病变,由于酶步骤缺陷致使肾上腺皮质合成皮质醇发生障碍(表246-1)。继因负反馈系统作用,ACTH分泌过多而使肾上腺增生。结果是酶阻滞前的类固醇前体和未受影响的激素产物皆生成过多。有些类型的CAH,前体类固醇转轨进入雄激素通路,致使作用强烈的雄激素生成过多,而使女胎男性化。还有些类型的CAH,肾上腺和睾丸的性激素都生成不足,使得遗传型男性的生殖器属性含糊。有些病例由于盐皮质激素分泌失常而使电解质、血浆容积和血压调控失常,而有发生失代偿和休克的风险。

**表246-1**

**先天性肾上腺增生的临床和激素改变**

| 酶缺乏 | 性别含糊 | 生后男性化 | 盐代谢 | 肾素 | 类固醇改变 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 增高 | 减低 |
| 21-羟化酶 | | | | 增高 | | |
| A. 经典型盐流失 | 女 | 是 | 盐流失 | | 17-OHP;$\Delta^4$-A | 醛固酮,皮质醇 |
| 单纯男性化 | 女 | 是 | 正常 | | 17-OHP;$\Delta^4$-A | 皮质醇 |
| B. 非经典型(显症和无症状性) | 否 | 是 | 正常 | | 17-OHP;$\Delta^4$-A | — |
| 11β-羟化酶 | | | | 减低 | | |
| A. 经典型 | 女 | 是 | 盐潴留 | | DOC;化合物S | 皮质醇±醛固酮 |
| B. 非经典型 | 否 | 是 | 正常 | | 化合物S±DOC | |
| 3β-羟类固醇脱氢酶 | | | | 增高 | | |
| A. 经典型 | 男/女 | 是 | 盐流失 | | 17-羟孕烯醇酮;DHEA | 醛固酮,皮质醇,睾酮 |
| B. 非经典型 | 否 | 是 | 正常 | | 17-羟孕烯醇酮;DHEA | |
| 17α-羟化酶 | 男 | 否 | 盐潴留 | 减低 | DOC;化合物B | 皮质醇;睾酮 |
| 17,20-裂解酶 | 男 | 否 | 正常 | | 无 | DHEA;睾酮;$\Delta^4$-A |
| 胆固醇碳链酶 | 男 | 否 | 盐流失 | 增高 | 无 | 皆减低 |

17-OHP=17-羟孕酮;$\Delta^4$-A=$\Delta^4$-雄烯二酮;DOC=脱氧皮质酮;化合物S=脱氧皮质醇;DHEA=脱氢表雄酮;化合物B=皮质酮。

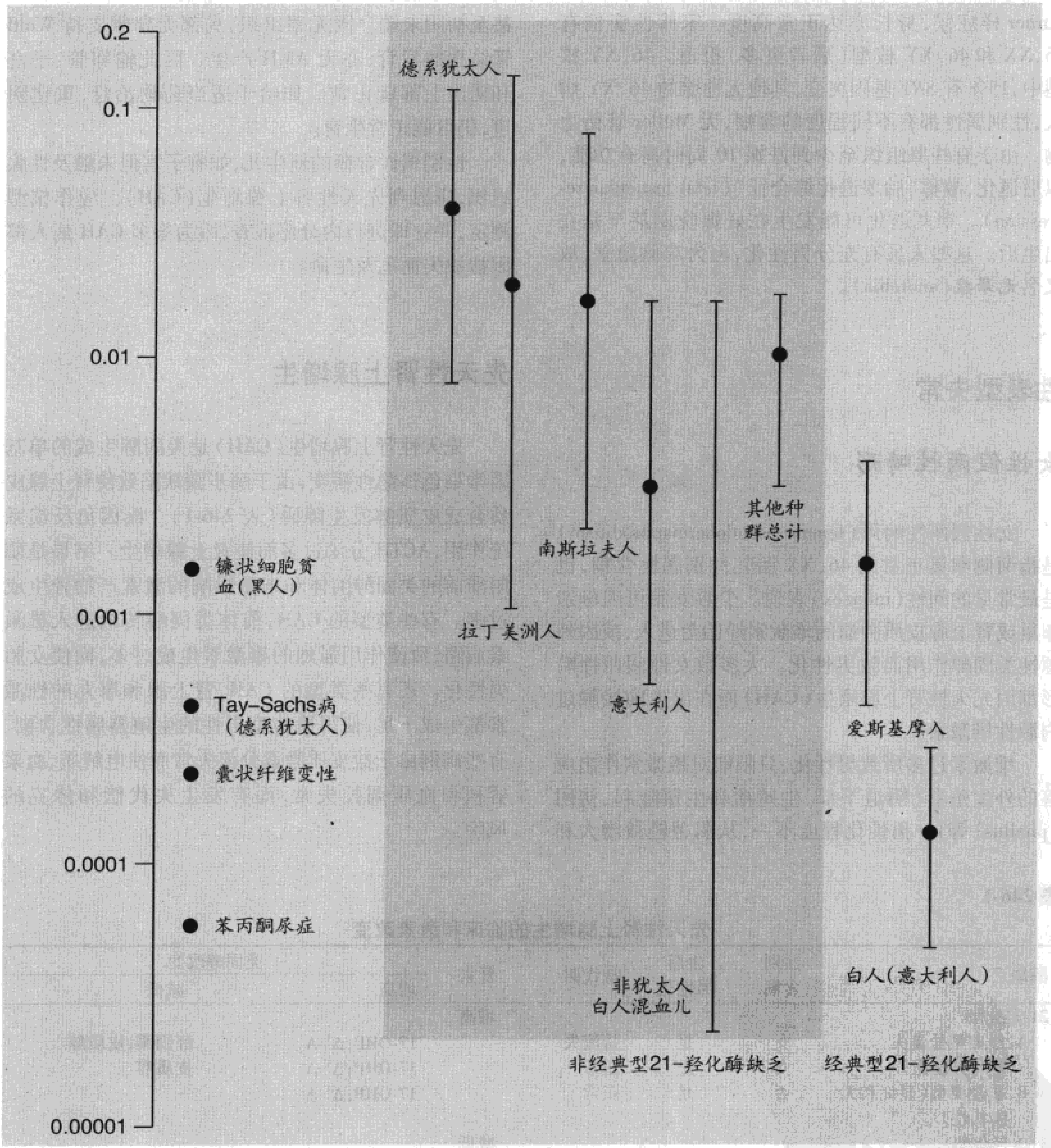



**图 246-5** 经典型 21－羟化酶缺乏(两个群体中)、非经典型 21-羟化酶缺乏(5 个族群)和 4 个其他较常见常染色体隐性遗传病发生率比较。(由 Speiser PW, DuPont B, Rubinstein P, et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet, 1985, 37:650.)

## 类固醇 21-羟化酶缺乏

### 经典性 21-羟化酶缺乏

类固醇21-羟化酶缺乏(steroid 21-hydroxylase deficiency)每15 000名活婴分娩中约有 1 例,但发生率可因人口和地域而不尽同(图 246-5)。经典型病变有两种,即盐流失型和单纯男性化型(无盐流失),二者皆可使遗传型女性的新生儿性别属性含糊。盐流失型约占 3/4,肾上腺产生醛固酮和皮质醇不足。盐

流失危象则与低钠、高钾血症及容量缺失有关,伴有代谢性酸中毒和血管张力缺失,有时可致休克和死亡。以上危象一般是在生后7日~2周即出院后发生的。故生殖器正常的头胎男婴受累时,尤易在家发生失盐危象。生殖器属性含糊的女婴,因常会立即进行诊断性检查,故风险较小。即使是生殖器属性轻度含糊的新生儿,也应注意除外盐流失。单纯男性化者与盐流失者不同,因其尚能合成足够醛固酮以利盐的存留。

**非经典型21-羟化酶缺乏**

非经典型21-羟化酶缺乏是经典型的一种遗传变异,酶缺陷较轻,不会使遗传型女性婴儿出生前发生男性化。但无论男女,生后都可能出现雄激素过多症候。在一般群体中,非经典型21-羟化酶缺乏发生率,每100人中约有1例,有特定种族背景者更高,如德系犹太人①中为27:1,西班牙人为40:1,斯拉夫人为50:1,意大利人为300:1,从而使得这种缺乏成为人类最常见的常染色体隐性遗传病。

## 临床表现

21-羟化酶缺乏时,17α-羟孕酮(17-OHP)和孕酮生成过多,故转化为雄激素:脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone)、$\Delta^4$-雄烯二酮($\Delta^4$-androstenedione)和睾酮,引起男性化。经典型和非经典型21-羟化酶缺乏患儿生后如未治疗,早年生长迅速,但因骨骺过早闭合,故虽为高个儿童,却终为矮小成人。即使得到治疗,多数病人也不能达到家族身长的预期高度。下丘脑-垂体控制下的青春发育,可因肾上腺雄激素过多而受到抑制,如未予适当治疗,抑制ACTH和肾上腺雄激素分泌,未必能获得生育力。男孩未经治疗,可能出现假青春期征象,表现如阴茎增长,睾丸小,阴毛、腋毛和体毛提早生长。男子内、外生殖器发育皆正常。未治女性则可出现雄激素过多症状,如囊状痤疮、月经/排卵不规律、多囊性卵巢综合征(彩页16图246-6)等。

## 分子遗传学

为21-羟化酶编码的基因位于6号染色体短臂,人类主要组织相容性复合体内。21-羟化酶的基因座(*CYP*21)有一相邻紧密的对应染色体,即未被表达的假基因*CYP*21P。现已观察到的两种形式的突变都是基因缺失,这是由于减数分裂期间染色体排列失误和不等交换(unequal crossing over)以及基因转换造成的,后者显然与假基因上的短顺序向活性基因转移有关。虽然对多数病人来说*CYP*21突变程度是与病情轻重和疾病类型相当的,但在突变情况似相同的病例组中,基因型并非都与表型相关。

## 诊断

无论生殖表型如何,筛检血清17-OHP增高即能确定新生儿21-羟化酶缺乏。美国现已有22个州做此检查。可疑病例应由颊涂片检查Barr小体、核型测定、荧光Y或SRY分析,确定染色体性别(遗传型性别)。17-OHP增高(可能比正常高出数百倍)证实酶缺陷的存在。但以随机方式常规筛检,不能发现非经典型21-羟化酶缺乏。因为非经典型病例17-OHP可能只在清晨增高,上、下午则已正常。因此最好是以ACTH激发试验诊断缺乏,即静脉注射剂团量合成ACTH 0.25 mg,测定0分和60分钟时血清17-OHP。基线和ACTH激发后17-OHP浓度坐标在回归直线上汇集为3个诊断组:经典型病例是回归直线的最高组,非经典型病例居其下,杂合子携带者和未受累者有重合,皆在最低组(彩页16图246-7)。

## 治疗

经典型21-羟化酶缺乏的女性,几乎都应定为女性,因为她们仍有可能具备正常性和生殖功能。经典型改变而未治疗的女性,须对其生殖器属性含糊处进行手术矫治。近来的经验显示:早期一期阴道和会阴重建术对某些病例有效,无需再作二期手术,也使迟发性阴道狭窄的发生减少。

出生后处理须终生接受激素替代疗法。为此经典型失盐病例须监测血清17-OHP浓度(或每日尿中

---

①Ashkenazi Jews,指原在莱茵河流域和法兰西,11~13世纪历次十字军战争后避难迁居波兰、立陶宛、俄罗斯等地的犹太人,以区别于西班牙系犹太人。现德系犹太人已占世界犹太人80%以上。

——校者

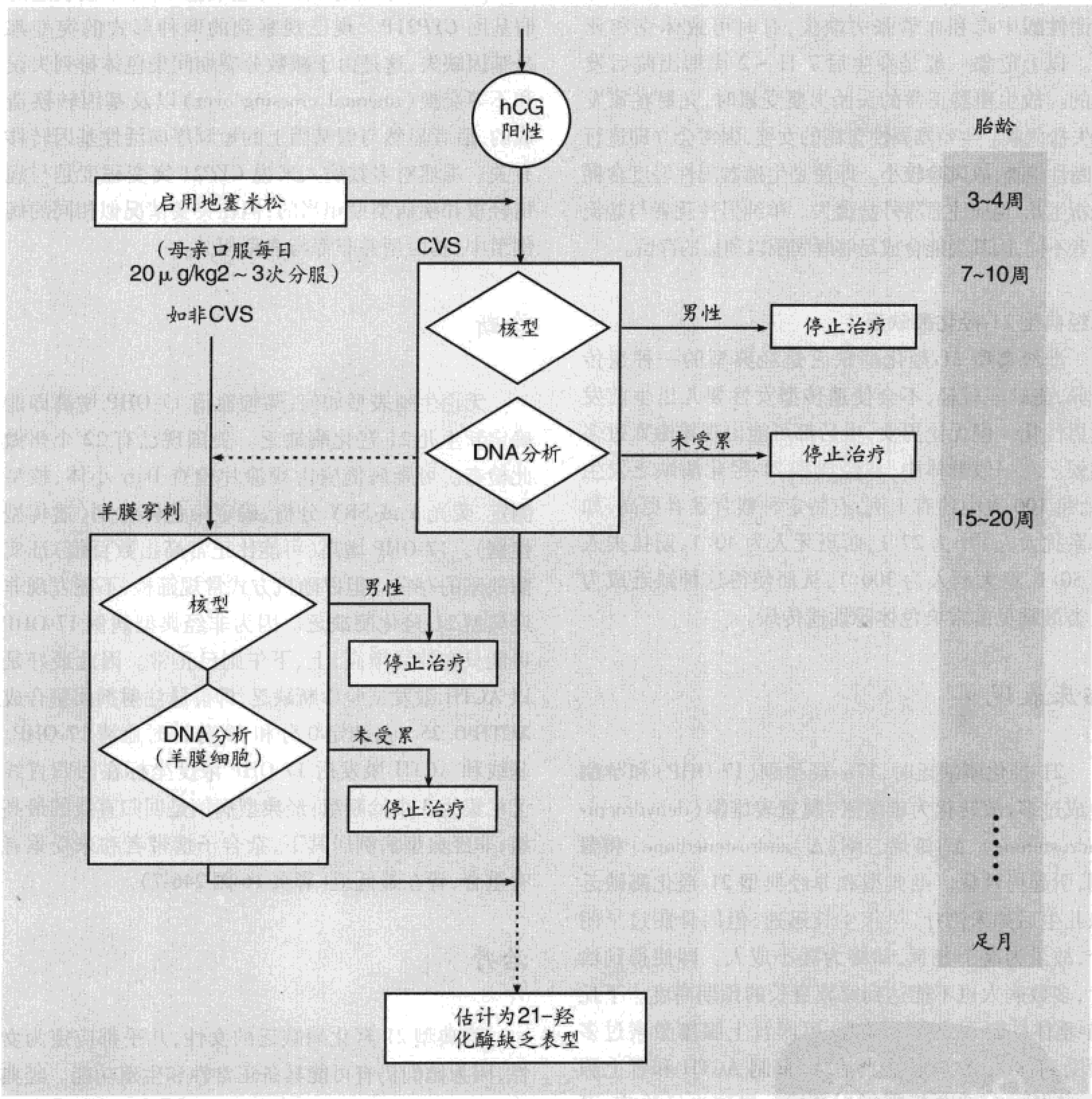



**图 246-8** 胎儿涉险21-羟化酶缺乏的家族，妊娠期间进行出生前处置的示意图。hCG＝人类绒膜促性腺激素；CVS＝绒膜绒毛取样；17-OHP＝17α-羟孕酮。（由 Speiser PW, Laforgia N, Kato K, et al. First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia 〈21-hydroxylase deficiency〉. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70: 838－848. 版权属美国内分泌学会。）

孕三醇排出量）和血浆肾素活性。通常从婴儿和儿童时期即应用氢化可的松（hydrocortisone）10～25 mg/($m^2$·d)，使血清17-OHP浓度保持在500～1000 ng/dL。如拟使17-OHP浓度达到正常范围，则将发生Cushing综合征样症候，而使患儿生长停滞。至青春期和成年期，可以地塞米松（dexamethasone）或泼尼松（prednisone）代替氢化可的松进行补偿。盐流失型病变须用盐皮质激素（9α-氟氢可的松〈9α-fluorohydrocortisone〉），并增加膳食盐分；对单纯男性化者亦可改善激素控制。遗憾的是，有相当一部分CAH患儿，要对肾上腺保持满意控制，就会发生难以接受的皮质醇过多。由此引起的不良后果如身材矮小、多

毛、额秃、进行性肥胖等。虽然病人对替代疗法合作不佳,无疑是使垂体未获抑制的主要原因,但很多问题实也由于我们控制 ACTH 分泌的能力有限。因此有人主张对受累较重的儿童(重度男性化和盐分流失,21-羟化酶基因双重无效突变〈double null mutations〉),不如早年作肾上腺切除,而按 Addison 病患儿抚育,每日只需少量类固醇(应激情况时酌为增量)。迄今在数量尚属有限的病例中,此法处置收效均佳。

近年来单用生长激素疗法或与促性腺素释放激素(gonadotropin-releasing hormone)合用,治疗身高前景不佳的 CAH 病人,可使身高方面的缺陷减轻。

小剂量地塞米松(睡前 0.25 mg)治疗已有症状的非经典型 21-羟化酶缺乏,一般可使雄激素过多症状包括生育能力减低的情况消失。

近年来基因疗法技术的重大进步,利用 CYP cDNA 的基因疗法也是很有前途的备选疗法。

## 产前处理

出生前诊断最好是以直接分子遗传学方法进行。DNA 测试法诊断,须由绒膜绒毛采样,取得叶状绒膜(丛密绒膜)(chorion frondosum),或由羊膜穿刺法取得羊水细胞。妊娠 8～10 周时的绒膜绒毛取样送检,比妊娠中 3 月羊水穿刺诊断时间更早。以 DNA 印迹法(Southern blotting)鉴定基因缺失(10%～35%病例),直接检查 *CYP21* 基因座,而以等位基因特异性寡核苷酸探针(allele-specific oligonucleotide probes)检查点突变。所有突变约 90%都能由以上两种试验常规检出。

21-羟化酶缺乏的出生前治疗,推荐地塞米松口服,剂量为 20 μg/kg · d(按妊娠前体重),3 次分服,可在妊娠 9 周前请孕妇服用(图 246-8)。如胎儿确已受累,治疗应持续至足月,但如胎儿为男性,或为女性但未受累,即可停药。

大规模人类研究都已证明出生前地塞米松治疗对母亲和孩子都是安全有效的。平均出生体重和胎儿流失率,治疗和未治受累女胎都相似。接受出生前地塞米松治疗的母亲,除体重增加有明显统计学意义外,其他母方副作用如皮肤、水肿、高血压和妊娠糖尿病等,据报道两组都是相同的。

## 11β-羟化酶缺乏

世界各地类固醇 11β-羟化酶缺乏,大约 10 万～20 万名新生儿中可有 1 例。像 21-羟化酶缺乏时一样,经典型受累女胎,在子宫内外生殖器即发生男性化。由于 11-脱氧皮质醇(11-deoxycortisol)和脱氧皮质酮(deoxycorticosterone)都生成过多,故其前体化合物皆转入未受抑制的雄激素通路。11β-羟化酶缺乏男婴,出生时生殖器属性并不含糊,但未治男女婴儿都会在出生后发生男性化。患者可有高血压,有时伴有低钾血症性碱中毒,可能是由于脱氧皮质酮(引起低钾血症的潴盐类固醇)过多、血浆容量扩增和血浆肾素活性抑制所致。11β-羟化酶缺乏的非经典型症候亦已明确。

## 分子遗传学

8 号染色体长臂上的两个基因为 11β-羟化酶蛋白 *CYP11B1*(表达于束状带)和 *CYP11B2*(表达于球状带)编码。有回应 ACTH 调节序列(regulatory sequences)的 *CYP11B1* 基因突变,影响皮质醇合成,引起 CAH。正常表达醛固酮合酶的 *CYP11B2* 基因突变则影响醛固酮合成,但不影响皮质醇合成。这种称为Ⅱ型皮质酮甲基氧化酶(corticosterone methyloxidase)缺乏的罕见病变(波斯盐流失病〈Persian salt-wasting disease〉),患儿早年即有盐流失症状,进入成年期前常能消失。由于 *CYP11B* 基因都是同系物,剪接突变(splicing mutations)生成的嵌合基因(chimeric gene)具有 *CYP11B1* 的调节顺序特征和 *CYP11B2* 结构编码特征,从而引起一种名为地塞米松可抑制性醛固酮增生症(dexamethasone-suppressible hyperaldosteronism)的罕见低肾素性高血压。

## 诊断

11β-羟化酶缺乏时,血清 11-脱氧皮质醇(化合物 S)和脱氧皮质酮皆减低。血浆肾素活性抑制,血浆醛固酮水平极低。遗传型女性而生殖器属性含糊时,11β-羟化酶缺乏可由化合物 S 和脱氧皮质酮水平增高以及血浆肾素活性减低而与 21-羟化酶缺乏鉴别。

### 治疗

糖皮质激素治疗 11β-羟化酶缺乏，可使脱氧皮质酮减低并有排钠利尿现象（natriuresis），血浆肾素活性增高，血压正常。由于肾素－血管紧张素系统不再受到抑制，故醛固酮水平增至正常。未获治疗的遗传型女性外生殖器，可能须作手术矫治。近年来 11β-羟化酶缺乏的出生前诊断和治疗，也随类固醇 21-羟化酶缺乏诊疗方案一并推行，并已收到同样效果。

## 男性假两性畸形

在无睾丸发育不全的情况下发生的男性假两性畸形（male pseudohermaphroditism），是由于睾酮或 AMH 生物合成或作用的生化缺陷，常以常染色体隐性方式遗传，只有雄激素敏感性缺失显然例外，它是 X 连锁遗传。性分化时涉及的基因在染色体上的位置见图 246-2，正文中只提及最重要的基因。

### 3β-羟类固醇脱氢酶缺乏

3β-羟类固醇脱氢酶（3β-hydroxysteroid dehydrogenase）是皮质醇合成途径中的早期作用酶，此酶缺陷使肾上腺和腺中的性激素合成皆生窒碍。由于 3β-羟类固醇脱氢酶缺乏时，睾酮生物合成受阻，故男性化不全，出生时生殖器属性含糊。遗传型女性胎儿，由于脱氢表雄酮分泌过多而在外周生成 $\Delta^4$-雄激素，阴蒂可稍增大。无论男女，酶缺乏严重时，皆可因醛固酮缺乏而致盐流失。

现已鉴定到 3β-羟类固醇脱氢酶（Ⅰ型）外周型基因和 3β-羟类固醇脱氢酶（Ⅱ型）基因，并在 1 号染色体上标出。Ⅲ型基因突变则还只见于此病的经典型患者。

类固醇 3β-羟类固醇脱氢酶缺乏，根据 $\Delta^5$-与 $\Delta^4$ 类固醇之比增高作出诊断。血清孕烯醇酮（pregnenolone）、17-羟孕烯醇酮和脱氢表雄酮水平皆增高，尿中 $\Delta^5$-代谢物孕烷三醇（pregnanetriol）和 16-孕烷三醇增多。新生儿期间类固醇值未必有何意义，因为未受累者在此期间 $\Delta^5$-类固醇正常就是增高的。治疗可用糖皮质激素，再加用一种盐皮质激素以矫治盐流失。

有些临床有明显雄激素过多症候的妇女，$\Delta^5$-与 $\Delta^4$-类固醇之比增高，可能由于潜含（非经典型）3β-羟类固醇脱氢酶的轻度缺陷。迄今尚未在非经典型病例中发现突变。诊断须作 60 分钟 ACTH 试验。治疗为小剂量地塞米松口服（0.25 mg 睡前）。

### 17α-羟化酶/17,20-裂解酶缺乏

17α-羟化酶/17,20-裂合酶（lyase）联合缺乏，皮质醇和性激素合成障碍，是一种罕见形式的 CAH。男婴出生时即可因生殖器属性含糊而被误作女性。由于雄激素生成不足，故 Wolff 管形成不全，而 Sertoli 细胞分泌 AMH 仍称正常，故使子宫和输卵管的形成受到抑制。出生时和整个儿童期间，遗传型女性似皆正常，但至青春期则可有原发性闭经。无论男女血浆促性腺激素水平皆增高。患者可因脱氧皮质酮过多而发生高血压和血钾增高，儿童时期即可出现，亦可因无青春期而被意外发现。P-450c17 结构基因在 10 号染色体。

根据血清脱氧皮质酮增高和皮质酮极度增高而诊断此酶缺乏。由于脱氧皮质酮过多，肾素抑制、血钾减低，醛固酮水平低下。青春期前，17α-羟化酶/17,20-裂解酶缺乏以糖皮质激素治疗。至青春期应按抚育性别给予适当性激素，以诱导第二性征的发育。遗传型男性而以女性抚育的患者，应切除性腺，并作阴道重建术。

孤立性 17,20-裂解酶缺乏亦常有之，因 17-羟化酶作用完好，故能合成皮质醇，但 $C_{19}$-类固醇的生成则缺乏。

### 类固醇生成性急性调节蛋白缺乏

类固醇生成性急性调节蛋白缺乏（steroidogenic acute regulatory protein；StAR）缺乏是极为罕见的常染色体隐性疾病，胆固醇由线粒体外膜向内膜转移，即与 StAR 有关，它在内膜经胆固醇侧链裂解酶 P450scc 作用，转化为孕烯醇酮（pregnenolone）。由于突变，胆固醇不能转化为孕烯醇酮，从而使所有类固

醇合成深受其累,胆固醇及胆固醇酯大量聚集,故名类脂性肾上腺增生(lipoid adrenal hyperplasia)。为StAR编码的基因在8号染色体p11.2区。

无论核型如何,外生殖器表型都是女性。生化改变为所有类固醇无不高度缺乏,血浆容积减少,血钾增高,血钠减低。由于肾上腺功能完全失常,故新生儿期死亡率即甚高,但也有些病人在激素替代疗法支持下,活到成年。

## 3型17β-羟类固醇脱氢酶

3型17β-羟类固醇脱氢酶促使雄烯二酮(androstenedione)转化为睾酮,这是睾酮生物合成途径中的最后一步。此酶主要在睾丸表达,基因在染色体9q22。XY病人突变引起孤立性男性假两性畸形,但无CAH。外生殖器一般皆为明显女性。青春期则因广泛存在的3型17β-羟类固醇脱氢酶1型同工型作用而出现明显男性化。约半数病例乳腺发育。手术时睾丸和附睾皆在腹股沟管,但无子宫及输卵管。本病的特征是血浆雄烯二酮增高,睾酮则在男性低范围,AMH水平增高。重建男性生殖器一般皆不可能,多数病人都作为女孩抚育,而切除性腺;保留睾丸者,有发生性角色(gender role)改变的报道。

## LEYDIG细胞发育不全

Leydig细胞(睾丸间质细胞)发育不全为一罕见综合征,表现为男性化表型缺失、黄体生成素基础水平增高、卵泡刺激素基础水平增高、AMH增高和睾酮水平减低(甚至应用hCG后亦不见增长)。原因为黄体生成素受体突变,受体基因在染色体2p21。

## 5α-还原酶缺乏

5α-还原酶(5α-reductase)缺乏是一种罕见的常染色体隐性病变(表246-2)。睾酮转化为二氢睾酮(DHT),即需膜结合酶2型5α-还原酶。此酶缺乏,将使男性分化中DHT依赖性步骤发生选择性障碍。血浆睾酮水平正常或增高,DHT水平则低下。黄体生成素水平正常或稍高。多数病例有严重会阴阴囊部尿道下裂(perineoscrotal hypospadia),阴道盲囊可向尿生殖窦或尿道开口。由于Wolff管仍在睾酮支持下,故输精管、精囊及附睾仍皆正常。DHT介导的尿生殖窦男性化和外生殖器则皆未失常,前列腺小或竟缺如。患者为女性体型,但乳腺未发育,亦无女性内生殖器结构。青春期睾酮依赖性男性化仍有不同程度出现;阴囊皱褶形成和色素沉着,阴茎增长,肌肉质量增加,嗓音亦变低沉。有些患者睾丸下降(图246-9A)。未治患者由女变男的性别改变亦有报道。

婴儿期和儿童早年诊断5α-还原酶缺乏的孩子,在尿道下裂和隐睾(cryptorchidism)手术矫治后,最好是按男孩抚育。因无DHT普遍供用,成人一般是以大剂量睾酮酯治疗。因无5α-还原酶,19-去甲睾酮(19-nortestosterone)即甚具活性,可以其酯化型注射。

5α-还原酶同工型2是生殖组织表达的主要同工酶,患者中曾发现2型基因缺失。现已从25个家族中发现18种不同突变,约40%患者都是复合杂合子。

## 雄激素敏感性缺失

生殖道男性化须赖雄激素与雄激素受体蛋白的结合。故突变基因的半合子(hemizygotes)为雄激素受体编码的X连基因如有突变,将对雄激素失去敏感性,即睾丸女性化综合征(表246-2)。雄激素敏感性缺失(androgen insensitivity)是男性假两性畸形最常见类型之一,估计其发生率为20 000~64 000名出生男婴中约有1例。能引起一系列表型改变。

### 临床表现

完全性雄激素敏感性缺失的人,具有正常女性表型。青春期前很少发现,除非是在腹股沟或阴唇处触及肿块,并在手术探查中发现其为睾丸。阴道常甚浅而终于盲端。一般皆无内生殖器,但有些病例有残余Müller管衍生物报道。睾丸可能位于腹部或在大阴唇,但无精子生成。阴毛和腋毛稀少或缺如(图246-9B)。生后第1年和青春期后AMH水平增高。由于下丘脑水平的雄激素抵抗,反馈调节缺陷,致使睾酮和黄体生成素水平增高。雌激素的产生常增多,加之对雄激素的敏感性缺失,故雌激素生成增多形成雌激素作用失去抗衡的局面,也是青春期乳腺发育的最可

**表 246-2**

**男性性别分化失常**

| 失常 | 缺陷蛋白 | 基因定位 | 表型 | | | | 内分泌 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | M 管 | W 管 | 外生殖器 | 其他 | 睾酮 | AMH |
| 睾酮合成或代谢有关酶缺陷 | 侧链裂解 | 15q23 – 24 | 无 | 有 | 含糊 | | 低 | 正常 |
| | 17α-羟化酶 | 10 | 无 | 有 | 女 | 高血压 | 低 | 正常 |
| | 3β-HSD,2 型 | 1p13 | 无 | 有 | 含糊 | 盐流失 | 低 | 高* |
| | 17β-HSD,3 型 | 9q22 | 无 | 有 | 女 | | 低 | 正常 |
| | 5α-还原酶,2 型 | 2p23 | 无 | 有 | 含糊 | | 高 | 正常 |
| 雄激素敏感性缺失 | | | | | | | | |
| A. CAIS | 雄激素受体 | Xq11 – 12 | 无 | 无 | 女 | | 正常 | 高* |
| B. PAIS | 雄激素受体 | Xq11 – 12 | 无 | 有 | 含糊 | | 正常 | 高* |
| 永久性 M 管综合征 | AMH | 19p13 | 有 | 有 | 男 | | 正常 | 减低 |
| | AMH 受体 | 12q13 | 有 | 有 | 男 | | 正常 | 正常 |

* 指新生儿和青春前期;其他时期正常。

AMH = Müller 管抑制激素;CAIS = 雄激素敏感性完全缺失;HSD = 羟类固醇脱氢酶;M 管 = Müller 管;PAIS = 雄激素敏感性部分缺失;W 管 = Wolff 管。

能原因。

雄激素敏感性部分缺失亦称 Reifenstein 综合征,表现为不同程度的生殖器属性含糊,青春期既有男性化又有乳腺发育(表 246-2)。男性表型而以乳腺发育及不育为仅有表现,也符合雄激素敏感性部分缺失。雄激素受体突变在前列腺癌中也已报道。

## 分子遗传学和出生前诊断

雄激素受体基因位于 X 染色体 Xq12 与 Xq11 之间,符合受累家族的性连锁隐性遗传方式。新发病例也不少见。雄激素敏感性缺乏者的突变大多位于外显子 2 ~ 8 内,为 DNA 和雄激素结合域编码,外显子 1 突变罕见,大多是缺失或插入,使翻译过早终止,造成对雄激素敏感性的完全缺失。由绒膜绒毛组织活检和 DNA 分析,能在出生前作出雄激素受体缺陷的诊断。

## 处理

处理当视雄激素受体缺陷程度而定。对雄激素

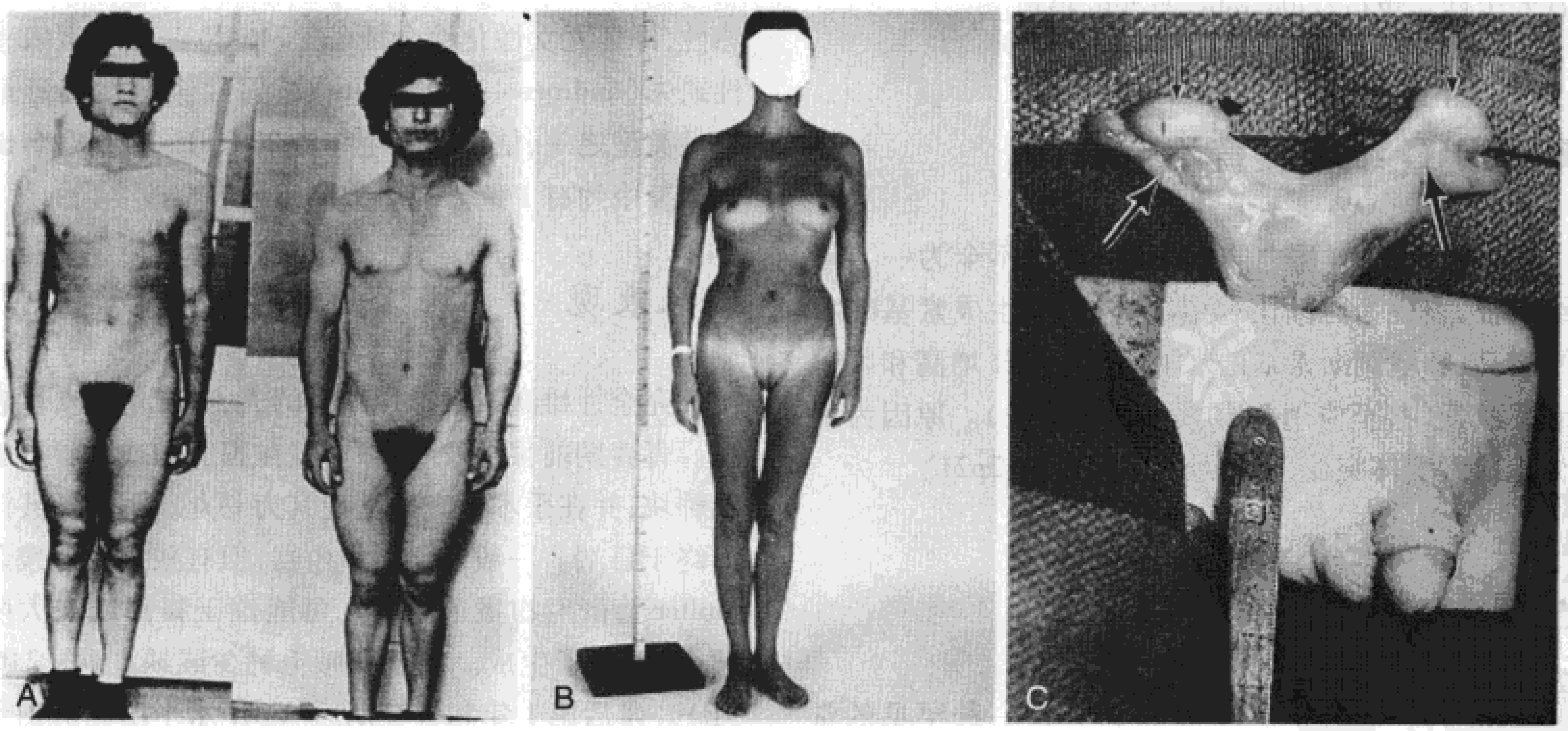



**图 246-9** A. 一对 5α-还原酶缺乏兄弟青春期男性化情况。(由 Savage MO, Preece MA, Jeffcoate SL, et al. Familial male pseudohermaphroditism due to deficiency of 5α-reductase. Clin Endocrinol 1980; 12:397.) B. 雄激素敏感性完全缺失病人。C. 一例永久性 Müller 管综合征的手术野。男性正常幼稚生殖器上为右疝囊内容,包括睾丸(小箭头)和输卵管(大箭头),分居子宫两侧,右睾顶有部分附睾(箭头)。两侧之后可以触及输卵管。(由 Harbison MD, Magid MLS, Josso N, et al. Anti-müllerian hormone in three intersex conditions. Ann Genet 1991;34:226.)

敏感性完全缺失者,应按女孩抚育,睾丸应切除,以防恶变(约见于1% ~2%病例)。何时去势(castration)最为适宜,尚有争议。有些医生主张推迟到青春期后,使自发性女性化得以发生。此后即须以雌激素治疗,使乳腺发育持续下去。雄激素敏感性部分缺失的处理,则不是那样直截了当,因为不是都能在新生儿期通过分子检查得到确诊。如阴茎极小,并已排除其他病因性男性假两性畸形,则接受女性性别是最佳选择。以女孩抚育的雄激素敏感性部分缺失者,应早期切除睾丸,以防不必要的男性化。

## 永久性 Müller 管综合征

孤立性 AMH 合成或作用缺陷所致男性假两性畸形为一罕见常染色体隐性遗传病,患者为男性化情况正常男子,而有子宫和输卵管与睾丸紧密相依。如果它们由圆韧带限制在盆腔,睾丸不能下降而呈双侧隐睾(图 246-9C)。但多数病例的 Müller 管衍生物仍能活动,而随睾丸下降进入腹股沟管和阴囊,结果一侧似为腹股沟阴囊疝,对侧则为隐睾。这些情况通常只能在手术时发现。

血清 AMH 浓度低下或未能检出病例中,为 AMH 编码的基因已发现十多种突变。AMH 受体基因突变,则可见于血清 AMH 水平正常的病人。治疗旨在早期矫治隐睾,以保持生育功能,特别是要十分关注输精管的完整性,因其常与子宫和宫颈壁连在一起。

## 原因不明的男性假两性畸形

50%以上的男性假两性畸形,未能为分子分析所阐明。他们可能是与性别分化有特定关系但尚未为人所知的基因突变引起的。也可能他们的性别属性含糊,实际是一种酷似睾酮或 AMH 缺陷的先天性畸形。生殖器属性含糊常与其他发育缺陷偕发,有时是作为已知综合征的几项内容之一而出现的,如 Smith-Lemli-Opitz 综合征,包含 Wilms 肿瘤、虹膜缺失(aniridia)、性腺失常(gonadal abnormalities)和精神发育迟缓(mental retardation)等病变的 WAGR 综合征,以及手-足-生殖器综合征(hand-foot-genital syndrome)等。

## 结论和处理原则

性别属性含糊,至少在新生儿期应作儿科急症处理。因为它可能危及患儿生命,大部分间性情况都是 CAH 引起的,伴有盐的流失。即使情况不是这样,尽早确定性别也是非常重要的。在生命极早年性别即已为人确认,至牙牙学语时即已明确肯定。性别未定或错误认定带来的性别混淆,可能为以后生活带来严重情感紊乱。

以下三项诊断线索是很有帮助的,即性腺位置、有无子宫和核型。一个46,XX 染色质阳性婴儿如未触扪到性腺,则在考虑真两性畸形及特发性女性假两性畸形前,应先想到 CAH。如至少能触及一个性腺,而由超声成像窥悉子宫,则最可能的诊断是46,XY 个体睾丸发育不全和真两性畸形,或46,XX 个体的 XX 男性。如无 Müller 管衍生物存在,应尽可能先排除睾酮敏感性缺失,再考虑类固醇生成缺陷及畸变性男性假两性畸形。如按何性别抚养尚有争议,一定要等到包括 hCG 和 AMH 测定在内的快速检验回报后,并从各方面与患儿父母深入讨论后,再作决定。但性别一旦认定,就要毫不含糊地按认定的性别抚育,以免造成性别上的混乱。

推荐阅读

Hughes IA:Minireview. Sex differentiation. Endocrinology,2001,142:3281 -3287.
性别决定和分化有关因素的综述。
Josso N,Rey R,Gonzales J. Sexual differentiation. In DeGroot L(ed):Pediatric Endocrinology. http://www.endotext org/pediatrics/pediatrics 7/pediatricsframe 7. htm. 2003.
《儿科内分泌学》中性分化专章,对人类性分化及其分子遗传基础和有关异常论述甚详。
Migeon CJ,Wisniewski AB,Brown TR,et al. 46 XY intersex individuals:Phenotypic and etiologic classifica

tion, knowledge of condition, and satisfaction with knowledge in adulthood. Pediatrics, 2002, 110: 616 – 621.

间性个体的表型和病因分类，患者核型为46,XT，外生殖器为不同程度男性化不足。

New MI. Carlson A, Obeid J, et al. Update on prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 5651 – 5657.

532例妊娠中先天性肾上腺增生的产前诊断，证明地塞米松是有效的。

New MI, Crawford C, Wilson RC: Genetic disorders of the adrenal gland. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE(eds): Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996, pp 1441 – 1476.

名著:《艾-利医学遗传学的原理与实践》中有关肾上腺病分子遗传学的论述。

Yu RN, Ito M, Saunders TL. Role of Ahch in gonadal deuelopment and game togenesis. Nat Genet, 1998, 20: 353 – 357.

复习DAX-1和SF-1在生殖系统中的作用。

(**王贤才，冯世良** 译；王小磊，于璐，曾汉英 校)

# 第247章

# 睾丸和男子性功能

Ronald S. Swerdloff
Christina Wang

睾丸(testis)是有双重功能的器官,即男子合成性类固醇(睾酮)和生成精子处。因此睾丸既控制性欲,又使种系得以延续(生育)。不仅如此,雄激素(androgen)及其代谢物(包括雌激素〈estrogen〉)也有重要代谢作用,对男子脑功能可能还是重要诱导剂和效应剂。本章主要讨论男子生殖生理学及其病变,如雄激素缺乏、性功能障碍、不育和雄激素过多状态等。

## 男子生殖生理学

男子生殖轴主要由以下6部件构成:(1)下丘脑外的中枢神经系统;(2)下丘脑;(3)垂体;(4)睾丸;(5)性激素敏感性终器;(6)雄激素转运和代谢处(图247-1)。系统中的各部件以整合方式工作,控制循环中性激素浓度,正常男子性发育和功能、雄激素和雌激素对关键性终器(如脑、骨、肌肉、肝、皮肤、骨髓)的代谢影响以及免疫系统,皆需在适度性激素浓度下运行。生殖轴还与正常生殖细胞成熟和精子发送有关,这些也都是男性生育所必需的。

### 下丘脑与垂体功能(第235章)

下丘脑是促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone;GnRH)正常脉冲式分泌的主要整合单位,GnRH由下丘脑-垂体门脉血系向垂体腺发送。虽然在中枢神经系统(CNS)的很多区域都能检测到GnRH,但以下丘脑内侧基底核、弓状核和交叉上核等处最为浓集,经轴突流至正中隆起的轴突末梢。GnRH的脉冲式释放,是黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)适时释放的信号,正常情况下,大约60~90分钟释放一次。GnRH分泌的调节机制相当复杂,来自高级意识和感觉中枢的神经元冲动,以及循环中性激素和肽激素水平如泌乳素(prolactin)、激活素(activin)、抑制素(inhibin)、消脂素(leptin)等,皆与此有关。GnRH合成和释出的局部效应物包括很多神经肽、儿茶酚胺、吲哚胺(indolamines)、一氧化氮和兴奋性氨基酸、γ-氨基丁酸、多巴胺、神经肽Y、血管活性肠多肽(VIP)、ACTH释放激素(CRH)等。睾酮直接或以其代谢物(即雌二醇及二氢睾酮),对GnRH、LH和FSH的分泌和释出皆起主要抑制作用。泌乳素是GnRH分泌的强烈抑制剂,因此高泌乳素血症时LH和睾酮分泌都受抑制。

LH和FSH都是由两个亚单位(α和β)组成的糖蛋白,α-亚单位是共同的,特异性作用来自β-亚单位。这种杂二聚体(heterodimer)是生物学活性所必需的,血清中能检出亚单位,在某些病理情况下可能增高(如分泌促性腺激素的垂体腺瘤时α-亚单位增

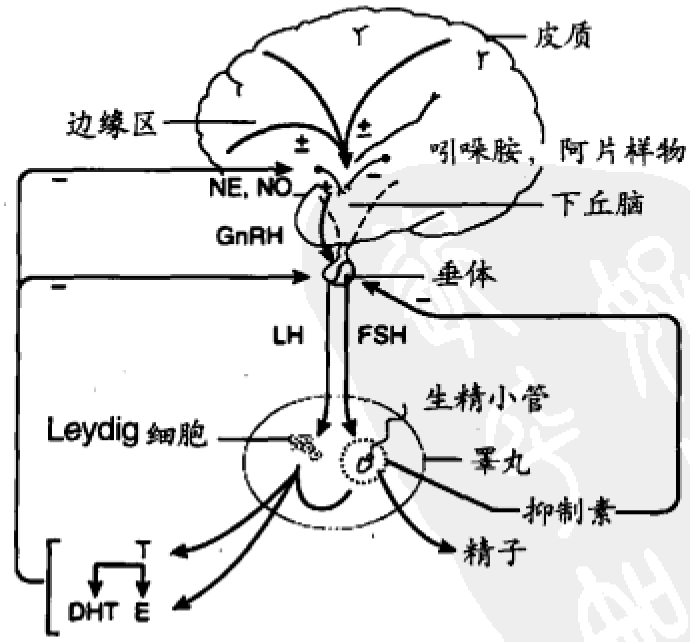



图247-1 男性下丘脑-垂体-性腺轴。DHT=二氢睾酮;E=雌激素;FSH=卵泡刺激素;GnRH=促性腺激素释放激素;LH=黄体生成素;NE=去甲肾上腺素;NO=一氧化氮;T=睾酮。

高)。LH 和 FSH 是由垂体同一细胞(促性腺激素细胞〈gonadotrophs〉)合成,并以脉冲方式释出的。两种促性腺激素(LH 和 FSH)的清理方式不同,LH 的半衰期比 FSH 短。在青年男子中,二者分泌都有时间节律,清晨循环中水平较高,入夜最低。青春期到来时,血清浓度出现脉冲性改变,以后白天浓度明显增高。LH 和 FSH 反馈性调节的第二层面是在垂体,睾丸、二氢睾酮(DHT)和雌激素抑制二者的合成和分泌。循环中睾丸 Sertoli 细胞(支柱细胞)的肽产物(即抑制素、激活素)对 FSH 也有选择性抑制和兴奋作用。LH 和 FSH 在循环中不与载体蛋白结合,主要是分别通过睾丸 Leydig 细胞(间质细胞)和 Sertoli 细胞的特异性表面受体作用的。

## 睾丸功能

睾丸是复合器官,构成于:(1)精小管(seminiferous tubules),内含 Sertoli 细胞和成熟度不同的生殖细胞;(2)间质,内含类固醇分泌细胞(Leydig 细胞)、巨噬细胞和血管(图 247-2)。Leydig 细胞在 LH 调节下,合成类固醇激素。Leydig 细胞表面的 LH 受体,引导 G 蛋白/环磷酸腺苷介导性活动。此过程涉及性腺和肾上腺中类固醇生成所必需的类固醇急性调节蛋白(图 247-3)。

### 睾酮合成

睾酮是睾丸分泌的男性主要激素,每日产量约

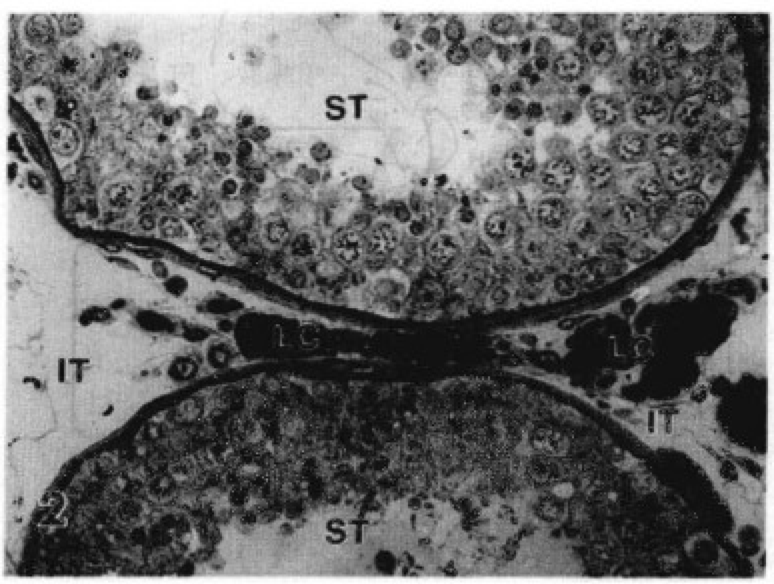



**图 247-2** 睾丸。戊二醇固定、环氧树脂封包的正常光学显微照相,可见精小管(ST)和间质(IT)。精小管中有 Sertoli 细胞(支柱细胞)和成熟期不同的生殖细胞。间质可见 Leydig 细胞(间质细胞)(LC)、血管和淋巴间隙。

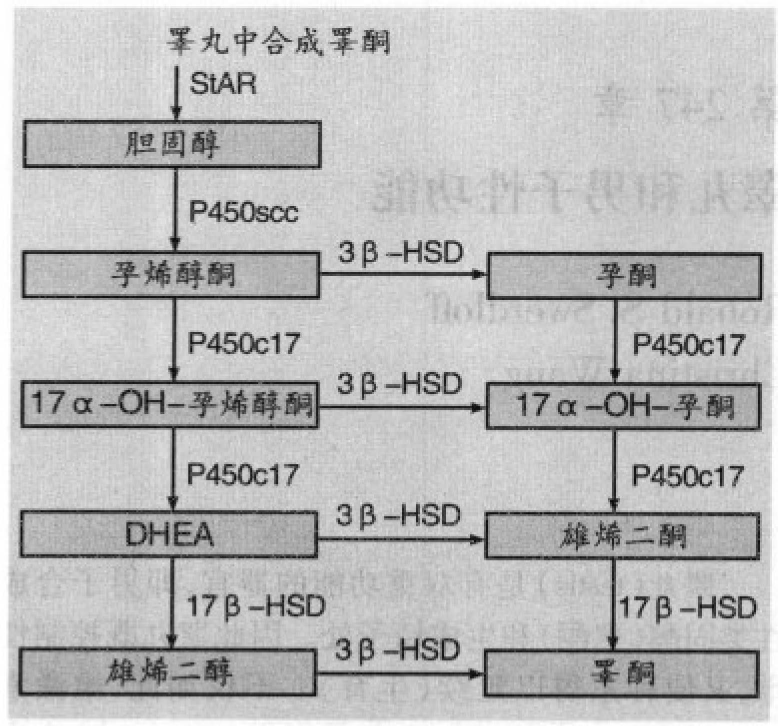



**图 247-3** StAR 蛋白使胆固醇由细胞贮存处转移到线粒体。睾丸内合成睾酮虽有 δ5(左)和 δ4(右)两条通路,但在睾丸中是以 δ5 通路为主。DHEA = 脱氢表雄酮;HSD = 羟类固醇脱氢酶;StAR = 类固醇急性调节(蛋白)。

7 mg。人类睾丸通过 δ4 或 δ5 途径合成此物(图 247-3),而以 δ5 为主。此过程的酶限速步骤是 LH 诱导的 StAR 蛋白和胆固醇向孕烯醇酮(pregnelone)的转化,后者由胆固醇侧链裂解酶(cholesterol side chain cleavage enzyme)促成。

### 睾酮在血液中的转运

睾酮在循环中主要是与两种血浆蛋白结合,即性激素结合球蛋白(SHBG)(亦称睾酮结合球蛋白)和清蛋白。青年男子的睾酮约 54% 与清蛋白结合,44% 与 SHBG 结合,2% ~3% 未结合即游离形式。SHBG-睾酮部分结合紧密,起储存作用。可供生物利用的睾酮是清蛋白结合与游离睾酮之和,把血清中总睾酮量减去 SHBG 即可测得。内或外源性高雌激素血症状态、甲状腺功能亢进、衰老、苯妥英钠治疗、神经性厌食和长期应激时,血清 SHBG 水平增高。雄激素治疗、肥胖、肢端肥大症和甲状腺功能减退时,SHBG 水平减低。多数情况下,只需测定血清睾酮总量,即能发现雄激素缺乏。但如 SHBG 水平失常,则测定睾酮总量(临床一般是作此项目)就可能发生误导。睾酮分泌有昼夜波动,青年男子清晨分泌最高,但这种节律随着年龄的衰老而消失。

睾酮的作用

睾酮直接作用于不同终器,亦可在转化为活性代谢物后,如由5α-还原酶转化为二氢睾酮(DHT)或由芳香酶转化为雌二醇(estradiol)(图247-4)。即睾酮可以作为雄激素作用,亦可作为DHT前体,通过细胞内雄激素受体发挥作用。在某些组织中,还可作为雌二醇前体作用,与雌激素受体(α和β)结合,产生雌激素效应。不同终器的5α-还原酶和芳香酶活力不同,对睾酮转化为DHT以发挥雄激素作用的需要亦异。这两种酶的先天和获得性缺陷像雌/雄激素受体缺陷一样,引起的综合征和经典表型也不相同(第246章)。

精子生成

生精区间(spermatogenic compartment)是由Sertoli细胞和生殖细胞构成的,与间质区间相互作用至为密切(图247-5)。Sertoli细胞连接基膜和小管腔之间的整个空间(图247-2)。它们是促使精子生成的雄激素和FSH作用靶,也是精子生成中大量旁分泌调节物(paracrine regulators)以及促性腺激素分泌如抑制素(inhibin)、激活素(activin)等的来源。

生殖细胞成熟须有适当激素(FSH)和旁分泌环境(睾酮),以利增殖的发生。不是所有生殖细胞都能成熟。某些生殖细胞自行死亡是生殖细胞保持平衡的经常性特征。实际上,大量资料显示睾酮和FSH

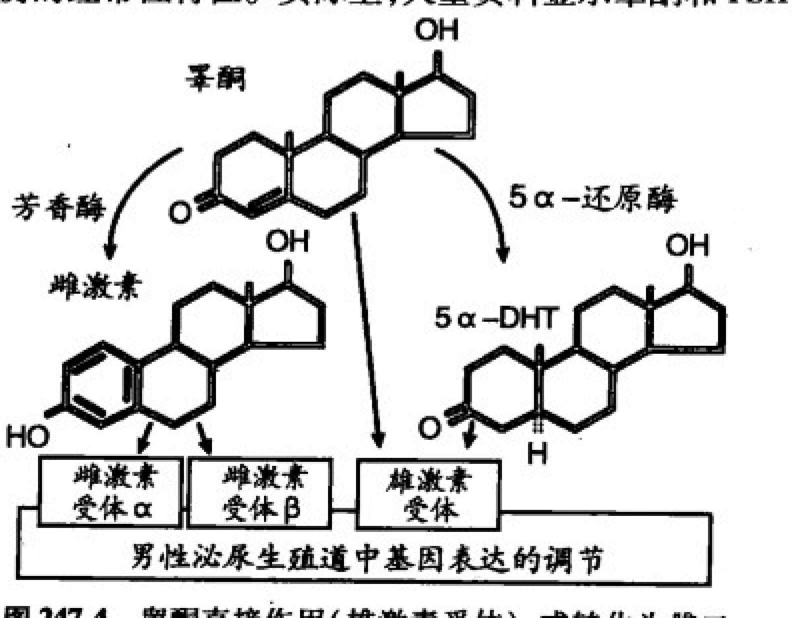



**图247-4** 睾酮直接作用(雄激素受体),或转化为雌二醇作用(雌激素受体α或β),亦可转化为二氢睾酮(DHT)作用(雄激素受体)。(由Kuiper GCJM, Carlquist M, Gustafson JA. Estrogen is a male and female hormone. Sci Med, 1998, 5:36-45. 惠允引用。)

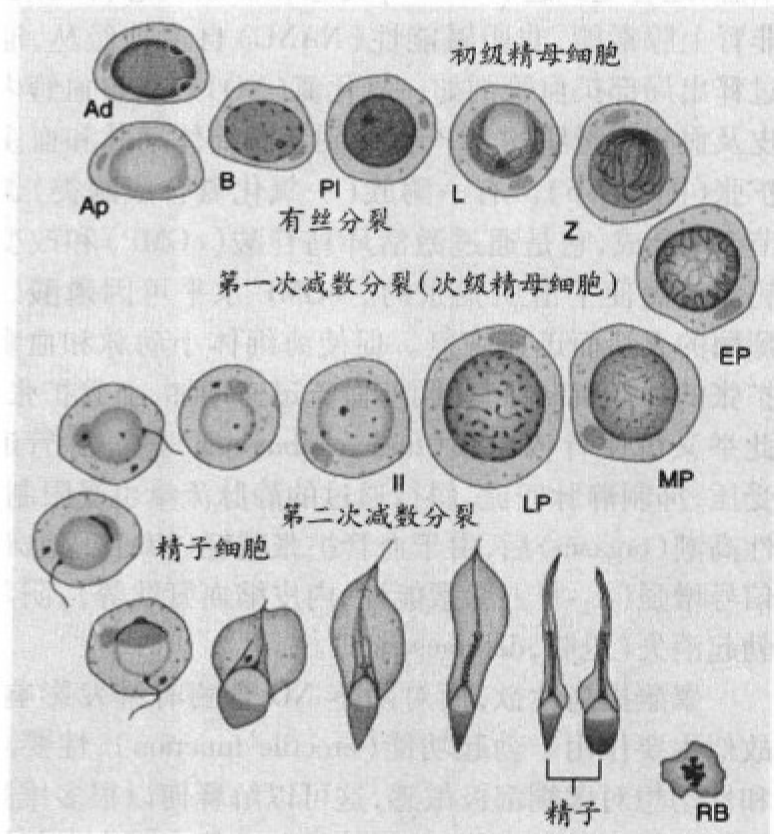



**图247-5** 人类精子生成分期。(由Hermo L, Clmont Y: How are germ cells produced and what factors control their production? In Robaine B, Pryor J, Trasler J〈eds〉: Handbook of Andrology. American Scoceity of Andrology, 1995, pp 13-15.)

的主要作用就是限制生殖细胞的死亡(编程死亡或凋亡〈apoptosis〉)量。

精子转运

精子生成后,成熟的精子释入排泄系统,通过睾丸网和附睾,在此达到功能成熟后,再进入输精管。精液成分来自精囊、前列腺和尿道球腺,组成后经射精(ejaculation)排出。

## 正常性功能和勃起生理

男子正常性功能须有正常性要求(性欲)以及勃起、射精和性高潮等功能。过程复杂,涉及认知、感觉、激素、自主神经元、阴茎血管整合作用等因素。很多层面都能发生缺陷。虽然近几年来在治疗上已获得很大进步,但正确评估与治疗男子性功能障碍,仍须以正常生理的认识为基础。

脑是性反应系统的整合中心。它处理感觉输入,储存性幻念,进行有目的的思维,自发性夜间反射活动,发出激素信号(如睾酮),促使下丘脑神经元发出

信息，经脊髓到达胸9～12交感和骶副交感传出束。非肾上腺素能、非胆碱能性（NANC）自主神经丛，通过释出局部扩血管剂如一氧化氮（NO）和来自血管内皮及血窦平滑肌的VIP，促使阴茎海绵体动脉和血窦扩张（图247-6）。有一酶族（一氧化氮合成酶类）调节NO合成，它是通过激活环鸟苷酸（cGMP）和改变钙流量而使平滑肌弛张的。cGMP水平可因磷酸二酯酶的灭活而迅速恢复。促使海绵体小动脉和血窦扩张的神经机制，可使阴茎血流迅速增加，血管扩张，此举又可使背依白膜（tunica albuginea）的静脉管道受压，抑制静脉回流，斜行通过的静脉流量也受限制。性高潮（orgasm）后，由于血管扩张减轻（NO），缩血管信号增强（$\alpha_2$-肾上腺素能性，内皮缩血管肽等），阴茎勃起消失（退肿，detumesence）。

睾酮提高性欲，而对阴茎NO合酶有继发影响，故似主要作用于勃起功能（erectile function），性要求和性幻想对睾酮都极敏感，这可以解释何以很多雄激素部分缺乏的男子，仍能保持勃起功能。但在老年男子中，勃起功能障碍又很常见，尽管他们血清睾酮水平是正常的，故可能是阴茎血管扩张功能障碍所致。局部（海绵体内或经尿道）应用强烈扩血管剂（前列腺素、罂粟碱、酚妥拉明），口服阴茎特异性磷酸二酯酶抑制剂（西地那非，sildenafil）常能收效。雄激素缺乏合并NO合酶活性减低所致性欲减退和阴茎回应

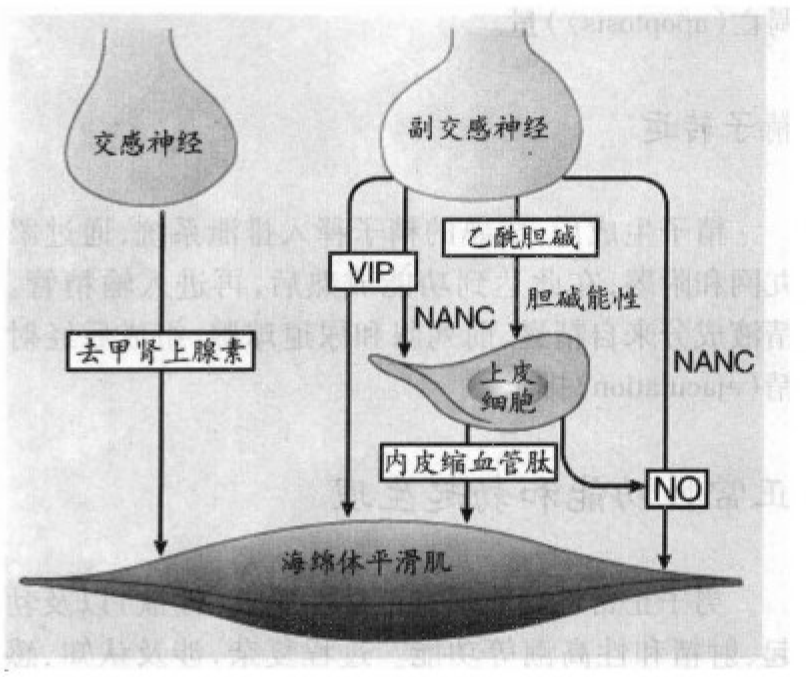



**图247-6** 肾上腺素能性、胆碱能性和非肾上腺素能非胆碱能性（NANC）神经元通路相互作用及其对阴茎平滑肌收缩和舒张的作用。NO＝一氧化氮；VIP＝血管活性肠多肽。（由 Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In Walsh P, Retick A, Vaughn E, Wein A 〈eds〉. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p1164.）

性能下降，可能是老年男子常有的。有效阴茎扩血管剂的推出，可使勃起功能得到保证，性欲减低问题则可由雄激素替代疗法得到有效处理。

## 胎儿、儿童和青春期的生殖轴

### 胎儿的性别分化

正常男性分化甚为复杂，包括遗传型（染色体型）和表型性别的确定（第246章）

### 肾上腺功能初现和青春期

肾上腺功能初现（adrenarche）约在7～8岁，此时肾上腺网状带（zona reticularis）已成熟，雄激素前体如雄烯二酮（androstenedione）、脱氢表型酮（dehydroepiandrosterone；DHEA）和硫酸DHEA（DHEA-S）等分泌增多。肾上腺功能初现的始发生理改变，仍未尽悉，可能是在促皮质激素（ACTH）控制下，而与LH及FSH的控制无关。肾上腺功能初现常提示下丘脑－垂体－性腺活动亦将来临。雄烯二酮和DHEA在技术上为雄激素原，不与雄激素受体结合。青春期前增长加速和阴毛、腋毛的早期出现，就是这些前体在外周组织中转化为睾酮和DHT而推动的。

青春期是因下丘脑钟被激活而出现的，此时GnRH和促性腺激素分泌增多。在青春期到来前，LH和FSH分泌量甚少，并接受循环中来自睾丸的少量睾酮的反馈性控制。青春期开始是由下丘脑GnRH脉冲式分泌增加确定的。夜间爆发式LH分泌的出现就标志青春期的开始。随着青春期的推进，下丘脑和垂体对循环中类固醇的反馈敏感性减低，故性腺类固醇和促性腺激素浓度皆增高。睾丸内睾酮和循环中FSH浓度增加，促使Sertoli细胞产生可使精子成熟、抑制生殖细胞凋亡的因子。青春期激素改变的表型当量（phenotypic equivalent）现已充分明确。儿科医师和内分泌学家们经常是以生殖器和阴毛发育情况进行分期（表247-1）。睾外终器的青春期变化，大多是由循环中睾酮及其代谢物（DHT和雌二醇）水平增高引起的。阴茎和阴囊增长，并有色素沉着。随着精子生成活动的推进，睾丸体积亦较增大，从开始1～2 mL增至成年期的15～35 mL。面、腋、胸、腹、股和阴毛亦渐增多，前额发线后缩，声音亦变低沉（图

表 247-1

男孩的青春期分期

| | 阴毛期 | 生殖器期 |
|---|---|---|
| 第1期 | 无阴毛 | 阴茎、睾丸和阴囊皆为儿童型(睾丸体积2 mL) |
| 第2期 | 主要见于阴茎根部的稀疏淡色阴毛 | 阴囊增大,初现皱褶和色素沉着。睾丸开始增大(3~4 mL) |
| 第3期 | 阴毛变粗黑、卷曲,分布更广 | 阴茎增长增粗。睾丸8~10 mL。阴囊皱褶更多 |
| 第4期 | 阴毛已为成人型,但大腿内侧尚无毛 | 阴茎更增大,阴茎头发育。阴囊和睾丸(10~13 mL)也增长更甚 |
| 第5期 | 阴毛成人型,并已延伸至大腿 | 阴茎和阴囊完全成人型。睾丸15 mL以上 |

仿 Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis, 1970, 45: 13 – 23.

247-7)。生殖器和体毛发育皆须睾酮转化为DHT,才能收到充分效果。

## 青春期时间变异

男孩青春期迟延一般是指暂时性(生理性)下丘脑促性腺激素分泌不足性性腺功能减退(hypothalamic hypogonadotropic hypogonadism),即到13.5岁尚未出现性发育。这些孩子的身高年龄(height age)(相当于50%正常儿童的身高)落后于实足年龄(chronological age),而与骨龄(bone age)是一致的。青春期一旦开始,应在4.5年内完成。虽然青春期前发生的性腺功能减退或雄激素抵抗,必然会使性发育迟延,但大多数男孩发育滞后都是生理钟(physiologic clock)的体质性迟延,最终仍能达到充分性成熟的成年期。常有父、母或同胞手足发育滞后的家族史。注意躯体改变,测定血清LH、FSH和睾酮水平,能发现青春期启动的重要迹象。注意了解和测试嗅觉减低(hyposmia)或嗅觉缺失(anosmia),可能提示一种常见的先天性促性腺激素不足性性腺功能减退即Kallmann综合征。如有青春期迟延的家族史,可鼓励患者姑为容忍和观察。治疗要早到什么时候,决定于发育迟延造成的心理负担程度。治疗上主要关注的是影响达到最佳身高的骨骺提早融合问题。但如剂量适当,注意监测骨龄,这种情况应该是很少的,因为在青春期迟延时,骨龄一般也是滞后的。发育迟延、促性腺激素水平低下的青春期男孩,应定期停止治疗,以确定青春期已自动到来。很多在15~19岁时诊断促性腺激素不足性性腺功能减退并予治疗的成年男子,多年后停止睾酮治疗时,生殖功能已证实是正常的。

男孩的青春期提前即性早熟(precocious puberty)是指青春发育(生殖器和第二性征)在9岁以前开始(比发展到2期的平均年龄高2.5 SD)。性早熟又可分为真性(完全或不完全性)同性性早熟(isosexual precocious puberty)及假性性早熟(pseudoprecocious puberty)。二者的区别在于前者与GnRH激起的LH与FSH分泌增多有关(即下丘脑-垂体性),后者则与GnRH对LH和FSH分泌的激发无关。两种性早熟常与CNS疾病有关(约见于2/3男孩和<10%女孩),如下丘脑肿瘤、囊肿、炎症性病变、癫痫类病变等。诊断须凭性早熟表现、血清LH水平增高失当和血清睾酮水平的增高。CNS损害大多皆可由MRI发现和定位。假性性早熟的特征是睾酮增加而LH水平减低。病因包括人绒膜促性腺激素分泌肿瘤(即睾丸、肝、下丘脑和松果体肿瘤)、先天性男性化肾上腺增生(CAH)、睾丸产睾酮肿瘤和组成性活性LH受体突变,致使睾酮分泌失控(睾酮症酸中毒症,testotoxicosis)。真性性早熟的治疗是尽可能切除CNS损害,并以GnRH同类物治疗。假性性早熟的治疗当视病因而定,CAH可用糖皮质激素,抑制类固醇生成可用酮康唑(ketoconazole),必要时佐以抗雄激素剂如螺内酯(spironolactone)和氟他胺(flutamide)。

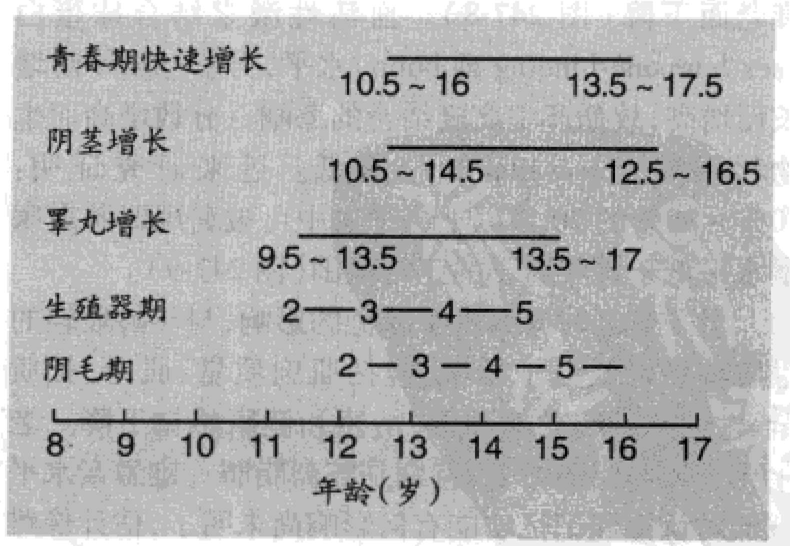



图 247-7 青春期有关内容的发生时序。起始与结束年龄范围分别以横线表示。本图资料是以30年前欧洲儿童数据制就。近30年来,青春期可能稍有提前倾向。(由 Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child, 1970, 45: 13 – 23.)

**表 247-2**

**与衰老有关的激素改变**

| GnRH-LH/FSH/T | CRH-ACTH-DHEA(S) | GHRH-GH-IGH 轴 |
|---|---|---|
| LH↑*，FSH↑ | ACTH 无改变 | GHRH 信息和受体↓ |
| T↓(Leydig 细胞↓) | DHEA 及 DHEA-S↓ | GH 脉冲性分泌↓ |
| 游离 T↓ | DHEA 及 DHEA-S↓ | 循环中 GH↓ |
| SHBG↑ | 对 ACTH 有反应 | 血清 IGF-1↓ |

* LH 脉冲幅度↓，对 GnRH 的回应度↓。

ACTH = 促皮质激素；CRH = ACTH 释放激素；DHEA = 脱氢表雄酮；DHEA-S = 硫酸脱氢表雄酮；FSH = 卵泡刺激素；GH = 生长激素；GHRH = 生长激素释放激素；GnRH = 促性腺激素释放激素；IGF-1 = 胰岛素样生长因子-1；LH = 黄体生成素；SHBG = 性激素结合球蛋白；T = 睾酮。

## 男性衰老：睾酮及其他同化激素的减少

### 老年性睾酮缺乏

老年男子血中睾酮及其他同化(促合成)激素(如生长激素)或激素原(如 DHEA 及 DHEA-S)浓度皆明显减低(表 242-2)。但与女性不同，男子衰老，不存在性腺分泌的突然中止，而是一个缓渐的下降过程，从青年期开始，即呈下降态势，持续终生。很多纵向和横向研究都显示血清睾酮总量和游离水平都随衰老而下降(图 247-8)。血清性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin)水平，男子也随年龄增长而增高，故循环中高度结合的睾酮百分数增高而生物利用度(bioavailability)减低。近来研究证明：40% ~80% 的 70 岁以上男子血中可被利用即游离睾酮水平低于青年男子的正常范围(图 247-9)。

男子衰老时睾酮水平减低的影响，与年龄较轻的性腺功能减低男子相似，包括肌肉质量、肌力、骨质量、性欲和勃起功能减低，情感和健康感觉下降。老年男子体内脂肪增多，特别是脏器脂肪。雄激素水平减低对认知和记忆功能有何影响尚未明了，估计像雌激素对老年妇女一样，雄激素对脑功能可能也有类似的阳性影响。近年来很多研究已证明，血清睾酮水平相对为低的老年男子，可以受惠于睾酮的补偿疗法。多数研究都证明：睾酮替补疗法(~3 年)可使脂肪减少，去脂体重增加，肌力提高，还可使骨矿质密度增加。雄激素替代疗法对血清生物活性睾酮水平减低的老年男子骨折发生率有何影响，尚未见到报道。由于老年男子的勃起功能障碍是多方面因素造成的，很多人主要都是由于血管扩张障碍(见性功能失常节)，睾酮补偿可以提高性欲，但对勃起功能常无改善。睾酮治疗后，健康感受和体能一般亦有提高。

应作直肠指诊和前列腺特异抗原(PSA)测定，以除外重度良性前列腺肥大和前列腺癌(结节性，不规整)。

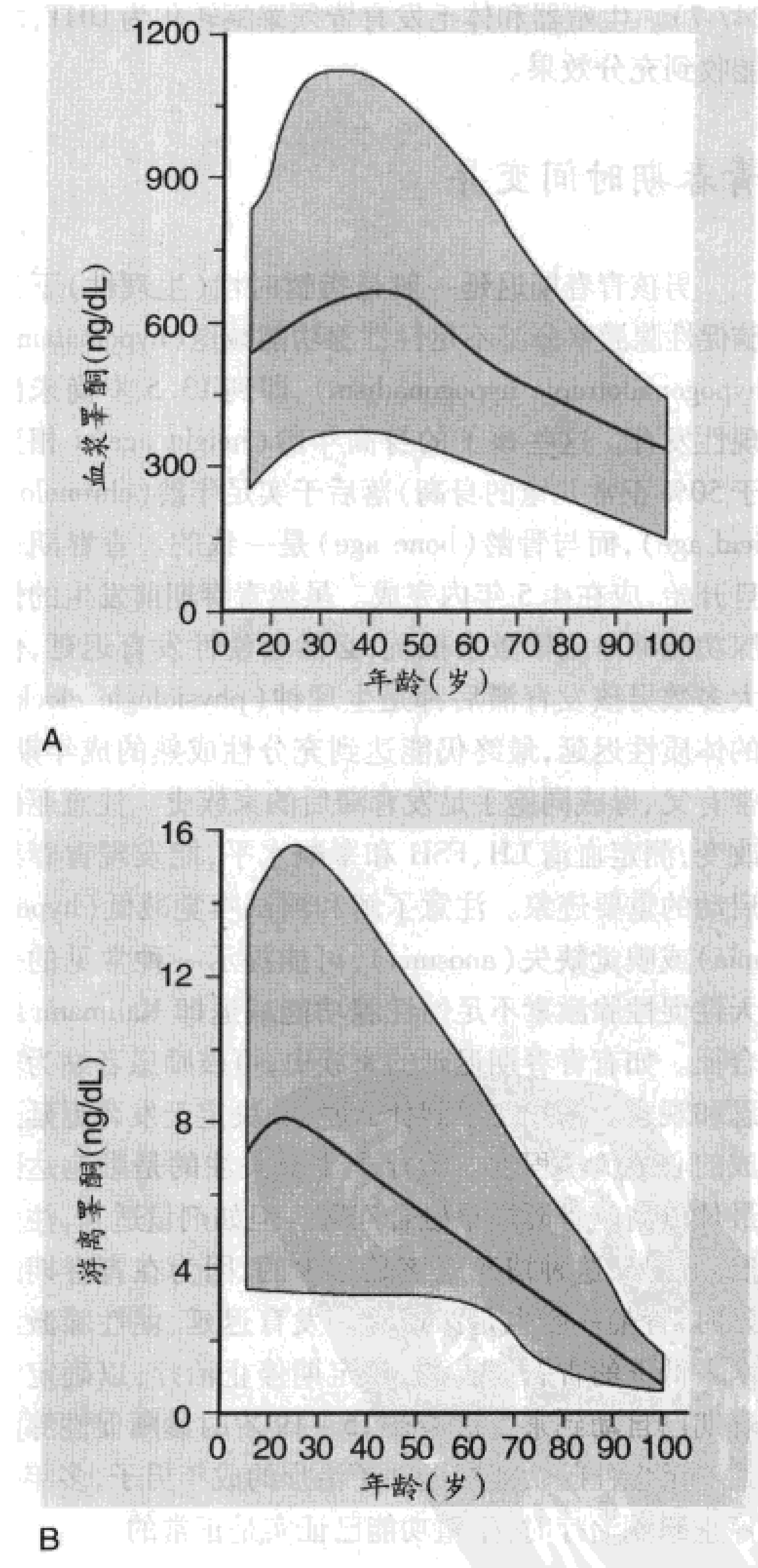



**图 247-8** 正常男子血浆睾酮(上)和游离睾酮(下)水平与年龄的关系。(由 Baker HWG, Berger HG, DeKretser DM, et al. Changes in the pituitary-testicular system with age. Clin Endocrinol, 1996, 5: 349-372.)

## 老年男子肾上腺雄激素前体缺乏

近年来已发现老年男子循环中肾上腺雄激素特别是DHEA及其硫酸酯DHEA-S水平明显下降(图247-9)(第246章)。血清DHEA和DHEA-S水平以年约三旬时最高,此后每年约下降2%,至80岁时已为基线的10%~20%。DHEA和DHWA-S的下降,并不伴以ACTH的减少。DHEA是真正雄激素如睾酮和DHT的前体,但不与雄激素受体结合。现在还不清楚DHEA是否与特定核受体结合以发挥作用。研究指出:衰老实验动物和老人应用DHEA,可使健康感受改善,焦虑和抑郁减轻,记忆力增强,防止癌发生,减少体内脂肪,减低心血管病风险,并在免疫功能方面亦可获益。人类研究口服量大多为每日1~5 mg/kg。每日口服50 mg可使睾酮和DHT增至正常生理范围或以上,是对妇女而言,不是对男子。要使睾酮水平增达男性范围,所需DHEA量要大得多,但血清DHEA浓度也会增达极高水平。据某中心独家进行的短期小规模安慰剂对照研究,每日DHEA 50 mg可使老年男子的血清DHEA和DHEA-S浓度达到青年男子的水平,但对生命质量、性功能、情绪、人体组成和运动能力等,皆无何效益。美国的DHEA为保健品,无需处方即可购得,故多中心协作的大规模前瞻性安慰剂对照试验甚难进行。但除非能由这样的研究所证实,对血清DHEA水平可能减低的老人应用DHEA,就缺乏足够的理由。

## 老年男子中的生长激素/胰岛素样生长因子-1缺乏

下丘脑生长激素释放激素(GHRH)信使RNA、垂体GHRH受体浓度、垂体分泌生长激素(GH)和血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等水平,都随年龄衰老而下降(表247-2)。部分下降可能与睾酮水平减低有关,因为已知睾酮能使GH分泌增加。GH为同化和脂解激素,它对外周组织的很多作用是由IGF-1介导的。成人GH缺乏所致人体组成和情感改变(肌肉质量减低、体内脂肪增加、肌力下降和健康感减低),与衰老时所见情况极为相似。研究证明:GH引起的人体组成方面的改变虽与安慰剂相当,但在个人肌力、运动耐量、情感和认知功能上仍无改变。GH治疗的副作用与剂量相关,包括下肢浮肿、广泛性关节痛、手僵硬、疲惫感等。

## 男性性腺功能减退

### 定义

性腺功能减退(hypogonadism)是指循环中睾酮水平减低而言。雄激素缺乏的男子大多不育。原发性性腺功能减退时,病变即在睾丸;继发性性腺功能减退则为下丘脑或垂体缺陷,因促性腺激素(LH/FSH)

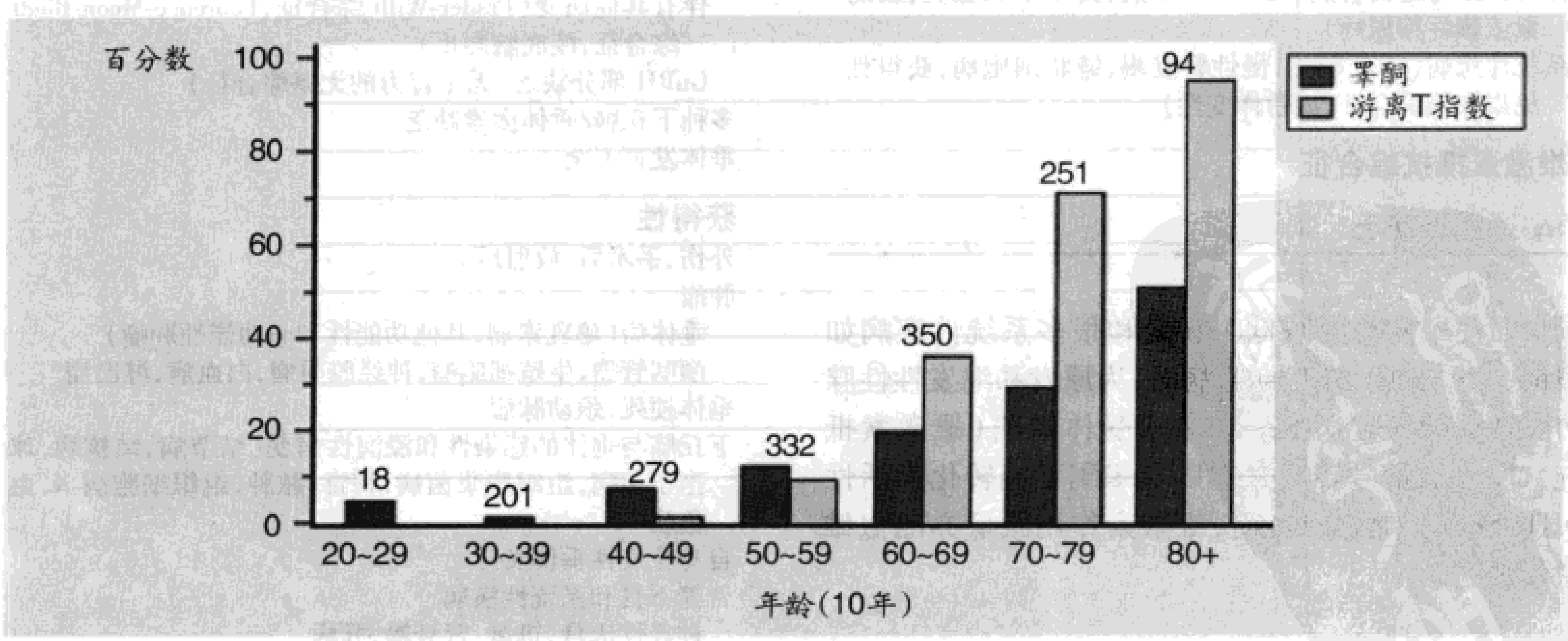



**图247-9**　男子衰老时的性腺功能减低。柱高表示从三至九旬每年龄段(10年)中至少有一种睾酮值在性腺功能减低范围的男性百分数。所用标准是:睾酮总量<11.3 noml/L(325 ng/dL),睾酮和性激素结合球蛋白(游离T指数)<0.153 nmol/nmol。柱上数字是该年龄段的检测人数。50岁后性腺功能减低的男子比例即在不断增加。由游离T指数提示的性腺功能减低人数比睾酮总量提示的人数多,也是在50岁以后出现的,而且随着年龄的增长,二者的差异似也在增加。

**表 247-3**

**睾丸衰竭和终器抵抗的病因**

**先天性病变**
染色体病
　Klinefelter 和相关综合征（如 XXY、XXY/XY、XYY、XX 男性）
睾丸生物合成酶缺陷
肌强直性营养不良

**发育异常**
出生前己烯雌酚综合征
隐睾

**获得性缺陷**
睾丸炎
腮腺炎及其他病毒
肉芽肿性（如结核病，麻风）
人类免疫缺陷病毒

**浸润性病变**（即血色病，淀粉样变性）

**睾丸手术、损伤和扭转**

**放射**

**毒素**（酒精，杀虫剂，杀真菌剂，重金属，棉籽油，DDT 及其他外界雌激素）

**药物**
细胞毒性药物
睾酮合成抑制和抗雄激素药（如酮康唑，西咪替丁，氟他胺，环丙孕酮，螺内酯）
乙醇和娱乐性药物

**自身免疫性睾丸衰竭**
孤立性
伴有其他特定器官病（如 Addison 病，桥本甲状腺炎，胰岛素依赖性糖尿病）
系统性疾病（如肝硬化，慢性肾衰竭，镰状细胞病，获得性免疫缺陷综合征，淀粉样变性）

**雄激素抵抗综合征**

5α-还原酶缺乏

减少而使睾丸功能减低。衰老和很多系统性疾病如酒精中毒、肝病、镰状细胞病时，为原发和继发性性腺功能减退的联合病变。雄激素受体缺陷（雄激素抵抗）、受体后信号转导失常以及睾酮不能转化为活性 DHT（5α-还原酶失常）时，雄激素作用减低亦酷似雄激素缺乏。

## 病因

原发和继发性性腺功能减退的很多病因见表 247-3 和表 247-4（第 246 章）。

## 临床表现

### 性腺功能减退的病史和查体

病史方面应注意睾丸下降、青春期发育、剃须频度、体毛改变以及当前和过去系统性病史等。完整性功能史应包括性欲改变、勃起和射精功能以及手淫频度、性活动和生育情况（包括现在和过去配偶）等。了解过去睾丸炎、窦肺症状（sinopulmonary complaints）、性传播疾病、人类免疫缺陷病毒（HIV）情况、生殖泌尿系感染以及可能累及生殖道的手术史（如输精管结扎、疝修复、前列腺切除、精索静脉曲张结扎）等。个人史应包括抽烟和饮酒情况。药物史应注意是否用过可能影响激素、精子生成和勃起功能的药物，如娱乐性药物；同化类固醇；精神性、降压、抗雄激素、细胞毒性和替补性药物；外界毒素、热（包括桑拿浴）和放射接触等。

除一般全身体检外，应测定身高和臂距；测量肌肉质量和脂肪沉积情况；面须、阴毛和体毛分布特征；

**表 247-4**

**促性腺激素不足性性腺功能减退的病因**

**特发性或先天性**
孤立性 GnRH 缺乏
　伴有嗅觉缺失（Kallmann 综合征）
　伴有其他病变（Prader-Willi 综合征，Laurence-Moon-Biedl 综合征，颅底脑膨出）
　GnRH 部分缺乏（无生育力的无睾综合征）
多种下丘脑/垂体激素缺乏
垂体发育不全

**获得性**
外伤、手术后、放射后
肿瘤
　垂体瘤（泌乳素瘤，其他功能性和非功能性肿瘤）
　颅咽管瘤，生殖细胞瘤，神经胶质瘤，白血病，淋巴瘤
垂体梗死，颈动脉瘤
下丘脑与垂体的感染性和浸润性病变（结节病，结核病，球孢子菌病，组织胞浆菌病，梅毒，脓肿，组织细胞病 X，血色病）
自身免疫性垂体炎
营养不良和系统性疾病
　神经性厌食，饥饿，肾衰竭，肝病
外源性激素和药物
抗雄激素，雌激素，抗雌激素，孕酮，糖皮质激素，西咪替丁，螺内酯，地高辛，药物性高泌乳素血症（甲氧氯普胺，安定药，降压药）

有无痤疮和面部皱纹;乳腺发育(女性发育);阴茎长度和尿道完整性;直肠指诊检查前列腺;视野检查等。阴囊检查应包括中线融合情况(如阴囊裂、尿道下裂);睾丸大小(用尺即可,如有 Prader 或 Takihara 睾丸计更好)和质地;睾内有无肿块;附睾有无异常;两侧输精管均在否,有无精索静脉曲张、鞘膜积液及疝。正常睾丸长约3.6~5.5 cm,宽2.1~3.2 cm;白人和黑人男子睾丸体积约为15~35 mL。亚洲男子睾丸平均略小。睾丸体积减低,一般提示生精细胞(spermatogenic cells)减少,因为睾丸体积80%以上都是精小管组织。

### 性腺功能减退的实验室检查

由于睾酮分泌的时间节律性强烈,以清晨最高,夜间最低,故测定睾酮、LH 和 FSH,常规皆为清晨采血。LH 和 FSH 水平增高,即可鉴别原发和继发性性腺功能减退(如测定血清睾酮水平二者皆低)。一切促性腺激素不足性性腺功能减退、垂体肿块性损害和溢乳病人,皆须测定血清泌乳素水平。生殖器分化失常和拟用 DHT 的病例,皆应测定 DHT。男子乳腺发育病人,应测定血清雌二醇。特定情况下,还须测定其他睾酮前体和产物,如疑为先天性酶缺陷时,精液分析是不育症者实验室检查的"基石"。

## 性腺功能减退和雄激素抵抗

### 原发性睾丸性性腺功能减退

原发性性腺功能减退是指雄激素缺乏有时伴有不育的病变位于睾丸水平,常见病因见表247-3。

#### 先天性病变

另于本书第246章讨论。

#### 获得性病变

**腮腺炎性睾丸炎,麻风,HIV 感染和血色病** 青春期后,约25%流行性腮腺炎(mumps)病例伴有临床睾丸炎,他们中间,约60%将致不育。急性睾丸炎期间,睾丸发炎、肿胀而疼痛。急性炎症期后,睾丸即逐渐变小,但肿胀仍可持续数月。睾丸也可能恢复正常大小和功能,或趋萎缩。精子生成方面的改变,比 Leydig 细胞功能失常发生更多也更早。因此睾丸炎后不育的病人,睾酮和 LH 水平可能正常,而血清 FSH 水平增高。随着时间的流逝,也可能出现 LH 增高而血清睾酮水平减低的情形。麻风也能发生睾丸炎和性腺功能减退。HIV 感染亦常伴有性腺功能减退,它可能是促性腺激素不足也可能是促性腺激素过多型的(第420章)。血色病(hemochromatosis)和淀粉样变性(amyloidosis)是可能发生性腺功能减退的睾丸浸润性病变。

**外伤** 睾丸暴露在阴囊中的部分很易遭致损伤。疝、精索静脉曲张和输精管切除等手术时,可能使睾丸受到永久性损害。

**放射** 因治疗相关恶性病变而使睾丸意外遭受放射的情况,亦可损伤睾丸。

**药物** 恶性损害的化学治疗,特别是烷化剂如白消安(busulfan),常使生殖细胞遭致不可逆性损害。毒素亦可直接伤及睾丸。很多化学品如杀真菌药、杀虫药(如 DDT 代谢物 DBCP 等)、重金属(铅、镉)和棉籽油(棉酚〈gossypol〉)等都能损伤生殖细胞。但 Leydig 细胞对化疗药物的易感性,大多不像 Sertoli 细胞和生殖细胞那样高。故接触后虽已发生不育,血清睾酮水平一般仍可正常。

有些药物干扰睾酮合成,如酮康唑、螺内酯、环丙孕酮(cyproterone)等。乙醇除可致肝病外,对睾酮生物合成还另有抑制作用。大麻(marijuana)、海洛因(heroin)、美沙酮(methadone)、甲羟孕酮醋酸酯(medroxyprogesterone acetate)和雌激素等,都可使睾酮减少,但主要是使垂体分泌 LH 减少而造成的。治疗或违法应用(如运动员及健美"需要")雄激素类药物如睾酮,二氢睾酮,合成促同化类固醇等,都能使血清 LH 和 FSH 减低,精子计数减少,而临床并无雄激素减少的症状和体征。睾酮治疗后,血清睾酮水平正常或增高,但应用 DHT 及合成促同化药后则是减低。

**自身免疫性睾丸衰竭** 作用于 Leydig 细胞微粒体成分的抗体,可能单独发生,亦可作为多腺体病变的一部分,甲状腺、垂体、肾上腺、胰及其他脏器等亦有不同程度受累。

**系统性疾病时的睾丸缺陷** 很多系统性疾病时,下丘脑-垂体-睾丸轴都有改变,如肝衰竭、肾衰竭、严重营养不良、镰状细胞性贫血、晚期癌症、囊状纤维变性、淀粉样变性等。因肾衰竭而接受慢性血透析的男子,约半数发生性欲减低、不育和阳痿。肝硬化对睾丸功能的影响是复合性的,除单独作用外,可能也与持续饮酒的直接毒性作用有关。男子乳腺发育、睾丸萎缩和阳痿,都是肝硬化常有的伴随征象。至少

50%病例因管周纤维化而使精子生成减少。与血清睾酮水平减低不同,雌二醇水平常见增高。故血清雌二醇与睾酮之比增高,也使乳腺甚易发生女性增大。镰状细胞贫血病人,睾丸功能常有障碍。镰状细胞贫血的男孩,可使性成熟受到影响,男子则常致不育。镰状细胞贫血时的缺陷可能是缺血性的,也许与细胞凋亡增多有关,发生在睾丸也可能在下丘脑-垂体水平。

## 继发性性腺功能减退

(促性腺激素不足性性腺功能减退)

促性腺激素不足性性腺功能减退(hypogonadotropic hypogonadism)是下丘脑/垂体本身或功能性病变,致使促性腺激素(LH 和 FSH)分泌缺乏而引起的(参见前文及第246章)。它可使 Leydig 细胞功能发生继发性改变(表247-4)。临床表现视起病时年龄而定。

### 获得性促性腺激素不足性功能性病变

神经性厌食(anorexia nervosa)和体重减轻,就是可使血清睾酮水平减低的功能性缺陷实例。神经性厌食是主要见于青春少女的病变,特征为由于膳食节制或贪食(bulimia)所致体重过度减低。此症偶亦见于男子,但此时常提示为更严重精神障碍的变异。无论男女,皆以促性腺激素不足性性腺功能减退征象出现。神经病因外的饥饿状态,亦可使促性腺激素的分泌减少,女子似更易如此。虽然女运动员常因剧烈运动(长距离赛跑和舞蹈)而致生殖功能失常,但对男子的睾丸功能则影响甚微。严重应激和系统性疾病亦可使促性腺激素和睾酮水平减低。下丘脑-垂体的器质性病变包括肿瘤、肉芽肿、浸润性和外伤后损害。

泌乳素瘤(prolac tinomas)的临床表现男女不同(第237章)。妇女可因闭经和溢乳症状而发现较早,肿瘤亦小;男子则不同,发现时常为直径>1 cm的大腺瘤(宏观腺瘤)(macroadenoma)。现在还不清楚,男子腺瘤出现时较大,是由于医生和病人都未能识别早期征象,因而诊断较迟,还是此瘤在男子生长更快。男子的分泌泌乳素大腺瘤常以性腺功能减退、勃起功能失常和鞍上发展所致视力改变等症候出现。小泌乳腺瘤(microprolactinomas)时的性腺功能减退,一般是泌乳素抑制 GnRH 分泌所致。大腺瘤时的促性腺激素分泌抑制和促性腺激素不足性性腺功能减退则可能是前述 GnRH 分泌抑制或质块效应对非瘤性促性腺激素细胞(gonadotrophs)的损害。

不分泌泌乳素的垂体肿瘤(GH、ACTH、糖肽及无功能细胞〈null cell〉瘤)亦可由于对附近正常垂体腺的损害而使促性腺激素减少(第237章),血清 LH 和睾酮水平减低。

### 雄激素抵抗

(雄激素敏感终器缺乏)

有时血清睾酮水平并未减低,而临床表现则酷似睾酮缺乏。原因可能是药物诱发的(抗雄激素),也可能是雄激素受体的先天性缺陷、受体后缺陷或5α-还原酶缺乏(第246章)。

## 雄激素缺乏的治疗

### 治疗指征

雄激素替代疗法的主要内科指征是男子性腺功能减退(表247-5)。诊断须凭临床症候及血清睾酮水平减低。应用最广的血清睾酮测定法是睾酮总量测定。青年男子的正常范围,各实验室虽不尽同,但大致范围在 300~1000 ng/dL(10~30 nmol/L)。但在 SHBG 水平异常时,睾酮总量测定对 Leydig 细胞情况可能发生误导(见前文)。在这些情况下,测定游离睾酮(透析法)、睾酮生物利用度(游离+清蛋白结合性)或由总睾酮和 SHBG 测定计算游离睾酮,不失为鉴定循环中有生物活性睾酮水平的实用方法。

以下原则,适用于大多数疑有性腺功能减退的中青年男子:如反复测定的清晨血清睾酮水平皆<250 ng/dL(8.5 nmol/L),则最可能的病因是性腺功能减退,应作睾酮补偿。如血清睾酮水平在 250~300 ng/dL之间,而血清 LH 水平正常,则未必是性腺功能减退,雄激素替代疗法未必能使症状(如性功能障

**表 247-5**

**雄激素治疗适应证**

| |
|---|
| 雄激素缺乏(性腺功能减退) |
| 阴茎过小(新生儿) |
| 男孩青春期迟延 |
| 睾酮水平减低的老年男子 |
| 血管神经性水肿 |
| 其他可能或试验中用途: |
| 男子激素避孕 |
| 癌症/人类免疫缺陷病毒(HIV)/慢性感染时的消耗性病变 |
| 绝经期后妇女 |

**表 247-6**

**雄激素制剂**

| 途径 | 制剂 | 剂量和用药次数 |
|---|---|---|
| 口服* | 睾酮十一烷酯(美国尚无此药;加拿大、墨西哥、欧洲和亚洲已有) | 40~80 mg 每日2~3次 |
| 注射 | 庚酸/环戊丙酸睾酮 | 每周肌注100 mg或每2~3周肌注150~200 mg |
| 植入 | 睾酮植入 | 200 mg丸剂,每次植入3丸,4~6月1次 |
| 经皮 | 阴囊贴剂 | 每日1贴,供睾酮4或6 mg |
| | 非阴囊贴剂,Androderm | 每日1次,每次2贴,每贴供睾酮2.5 mg,或每日1贴,供睾酮5 mg |
| | Testoderm TTS | 每日1贴,供睾酮5 mg |

*饰变17α-烷化雄激素制品如甲基睾酮(methyltestosterone)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、羟甲烯龙(oxymetholone)、司坦唑(stanozolol)、氧雄龙(oxandrolone)等,因可能有肝毒性,并对血脂有不良效应,故不宜用于雄激素缺乏时的口服治疗。

碍)好转。因此如果血清睾酮为边缘性,LH不增高,就应测定某一生物活性睾酮水平。但对60岁以上男子的实施原则就是不很肯定的,因为这个年龄段的男子SHBG水平是增高的,因此由睾酮总水平提示的循环中生物活性形式可能失之过高。对有雄激素缺乏症候的60岁以上男子,如血清睾酮总量>400 ng/dL,就是否定性腺功能减退的有力依据,血清水平<200 ng/dL,几乎都可肯定有临床意义,但如睾酮总量在200~400 ng/dL之间,就须进一步检测某一生物活性睾酮水平。

### 睾酮治疗的禁忌证

雄激素补偿法的绝对禁忌证是前列腺癌和男子乳腺癌。因为这些癌症皆赖雄激素而生长、增殖。前列腺肥大和有尿路症状、血细胞比容(hematocrit)增高及睡眠性呼吸障碍的老年男子,雄激素应慎用。

### 雄激素制剂

睾酮庚酯(testosterone enanthate)及睾酮环戊丙酯(testosterone cypionate)之类睾酮酯,是美国和世界各地应用最广的雄激素制剂(表247-6)。推荐剂量为150~200 mg肌肉注射,每2~3周1次。

饰变17α-烷化雄激素(modified 17α-alkylated androgens)已有口服制剂,但不推荐用于雄激素补偿,因为它们可使肝功能试验发生改变,并使高密度脂蛋白(HDL)胆固醇明显减少,胆固醇总量也比应用睾酮酯时减低。口服有效的睾酮十一烷酯(testosterone undecanoate)美国尚无供应,但加拿大、欧洲和世界其他地区已在应用。本品吸收进入淋巴管,生物利用度不一。

植入晶体睾酮丸剂,可使睾酮保持生理水平4~6月。此法用药美国尚不普遍,但在澳大利亚和英国应用甚广。

经皮贴剂(transdermal skin patches)是新近开发出来的疗法。皮肤贴剂和含水酒精凝胶(hydroalcoholic gels)现已广为应用。非阴囊贴剂每日可供睾酮5~6 mg,已达生理产量。有些贴剂以乙醇加速吸收,可使贴覆面积减小。贴剂发送的睾酮量虽在正常范围,但发生皮肤刺激(发红、肿胀、起疱)的很多。有些贴剂较大,皮肤刺激性小,但有丧失药效的倾向。含水乙醇睾酮凝胶亦已开发为经皮敷用制品。由此产生的血清浓度相当稳定,皮肤刺激性也小。

### 雄激素治疗的得失

雄激素治疗的效益和可能发生的副作用见表247-7。性腺功能减退的男子,雄激素替代疗法能促使第二性征发育并得以保持。睾酮对肌肉和骨有重要同化作用,提高性欲,改善性功能失常,但对勃起功能障碍功效较差(见后文“性功能失常”节)。

**表 247-7**

**雄激素治疗的得失**

| 效益 | 风险 |
|---|---|
| 第二性征的发育与保持 | 液体潴留 |
| 提高性欲和性功能 | 男子乳腺发育 |
| 增加肌肉质量和肌力 | 痤疮/油性皮肤 |
| 增加骨矿质密度 | 血细胞比容增加 |
| 减少体内脏器脂肪 | HDL-胆固醇减低(心血管风险?) |
| 改善心情 | 前列腺病 |
| 对认知的作用(?) | 良性前列腺增生 |
| 改善生命质量(?) | 前列腺癌 |
| | 攻击性行为(?) |

**表 247-8**

**男性不育的基础性实验室检查项目**

| 精液分析 | 激素分析（用于精液分析失常者） |
|---|---|
| 精液量 | 血清 LH/FSH |
| pH | 血清睾酮 |
| 镜检：凝集，碎屑 | 如血清 LH 及睾酮水平低，测定血清泌乳素 |
| 精子：浓度，活动，形态，活力 | |
| 白细胞 | |
| 未成熟生殖细胞 | |
| 精子自体抗体（精子/精液生化试验，精子功能试验） | |

LH = 黄体生成素；FSH = 卵泡刺激素。

# 男性不育

## 定义

一对夫妇至少经过 1 年的频繁无防护性交而未获妊娠，即为"**不育**"（infertility）。如 3 年后仍未妊娠，则不加治疗，不育很可能就会持续下去。

## 患病率和发生率

据美国和欧洲研究，配偶中 1 年不育发生率约为 15%。发展中国家由于生殖道感染发生较多，不育率可能还要高些。据多中心研究，生育力减低（subfertility）约 30% ~35% 是以女方因素为主，25% ~30% 是男女双方问题，其余是未能明确原因的。

## 病因

下丘脑－垂体病变是男性不育的罕见原因，另于"*性腺功能减退*"和"*雄激素缺乏*"节中讨论。最常发现的不育病因是睾酮病变（表 247-3）。

**表 247-9**

**精液分析（参照范围）**

| 数量 | 参照范围 |
|---|---|
| 精液量 | >2 mL |
| 精子 | |
| 浓度 | >2000 万/mL |
| 总数 >4000 万/mL | 活动度 >50%<br>迅速进行性活动 >25% |
| 形态 | 正常 >15%* |
| 活力（活精子） | 75% |
| 白细胞 | <100 万/mL |

*此数据是以体外受精时所用严格标准为终点测定的。

## 诊断

不育症的诊断须包括男女双方（图 247-10 和图 247-11）。

射精检查是男性不育检查的基石（表 247-8）。精液采样尽量在医生诊室或在家收集，最好是在停止房事 2 ~7 日后进行。

精液分析的一般公认参照值见表 247-9。正常精子浓度 2000 万/毫升，但精子计数量较低的男子，也能生育。活动精子应占 50% 以上，以迅速进行性移动方式出现的应在 25% 以上。

精液分析不正常的男子，应测定血清 FSH、LH 和睾酮（图 247-10）。FSH 水平增高常提示生精上皮严重损害，预后即须谨慎。血清抑制素 B 水平减低，也可能反映 Sertoli 细胞功能失常，亦可提示生精功能失常。血清 LH 和 FSH 水平皆增高而血清睾酮水平低下，提示睾丸功能全面衰竭。血清 FSH、LH 和睾酮水平减低，提示下丘脑性垂体功能失常，应再测定血清泌乳素水平，可能还须加作其他项目（参见"*继发性性腺功能减退*"）。精子浓度低，LH 水平低，而血清睾酮水平增高、正常或减低（而无雄激素缺乏的临床征象），可能提示外源性雄激素治疗。雄激素敏感性

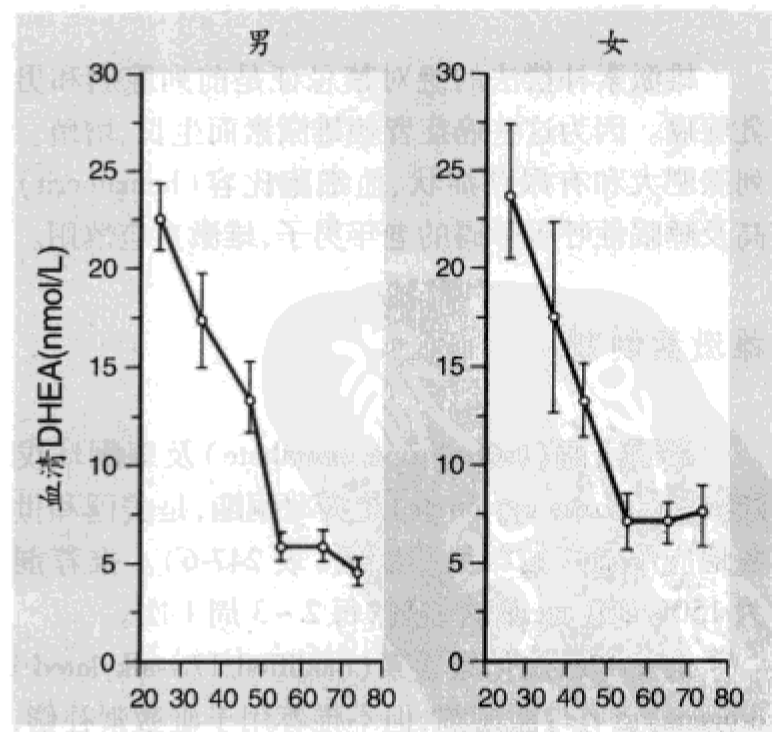



**图 247-10**　血清脱氢表雄酮（DHEA）随年龄增长而下降。血清硫酸 DHEA 水平（图中未载）的减低也与 DHEA 平行。（仿 Labrie F, et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82:2396 -2402. 版权属美国内分泌学会。）

缺失(男性不育的罕见原因)的激素格局是 LH 增高、FSH 正常,而血清睾酮水平正常高值或增高。

## 处理

男性不育的处理途径见图 247-11 及图 247-12。男性因素所致不育的处理则可以归纳如下:(1)轻至中度精子减少,可能伴有精子活动度减低和某种活动障碍的,是生育力减低(subfertile),不是不育症。这类病人女方仍可能自动妊娠;(2)能作可靠药物治疗的,只限于1% ~2%因促性腺激素分泌不足所致不育的男子;(3)辅助生殖技术如体外受精和胞质内精

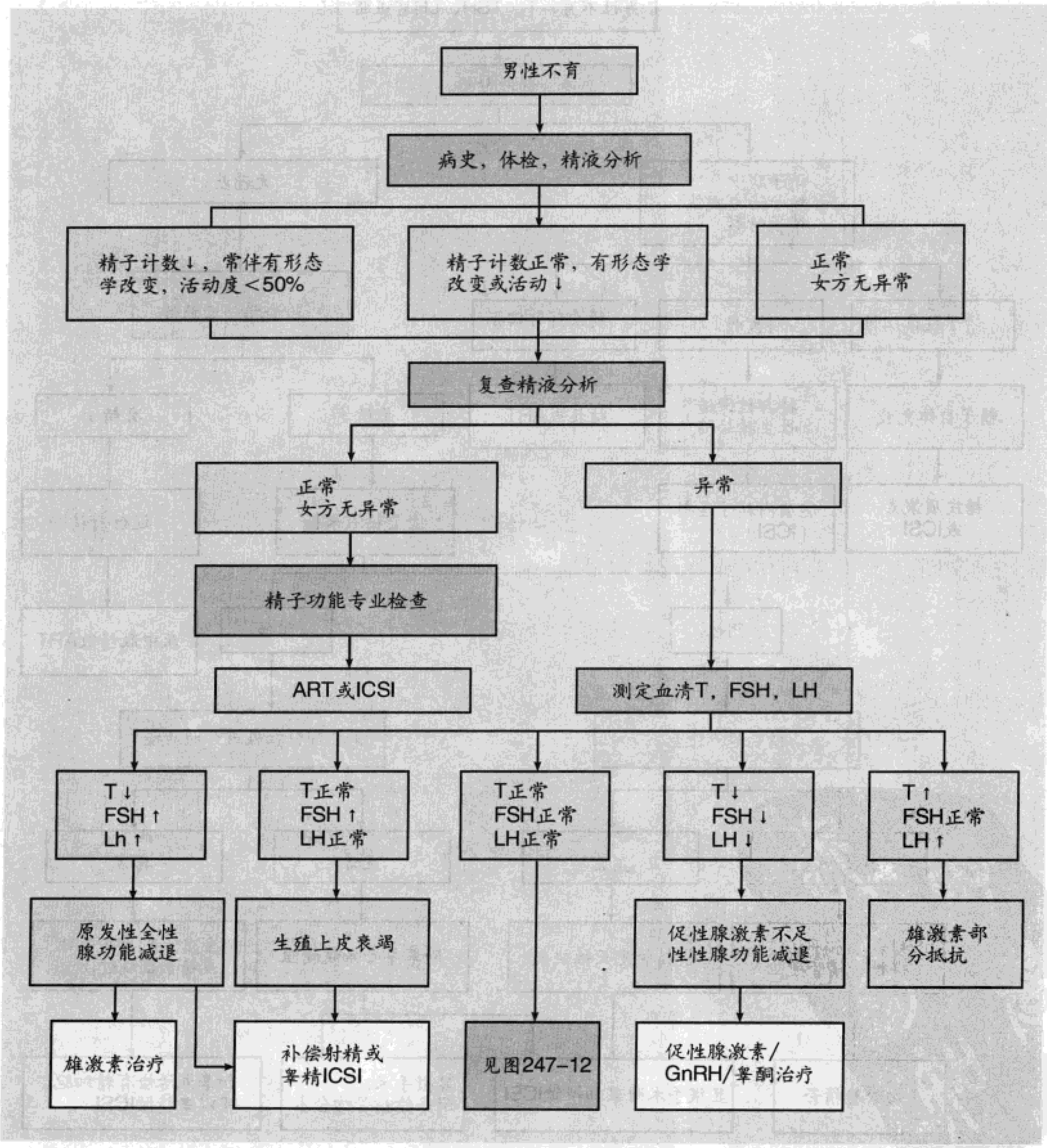



**图 247-11** 男性不育的诊断和治疗途径。ART = 辅助生殖技术;FSH = 血清卵泡刺激素;GnRH = 促性腺激素释放激素;ICSI = 胞质内精子注射;LH = 血清黄体生成素;T = 睾酮。

子注射(intracytoplasmic sperm injection;ICSI)已使精子高度减少、形态不良、活动差或无的男子配偶,受孕率大为提高;(4)射精系统梗阻的男子,可能出现无精症(azoospermia)(射精时无精子),这类病人可在经皮穿刺附睾取精或由显微手术附睾取精后,作体外受精,成功率甚高;(5)由于精子生长障碍所致无精症,也未必毫无希望,因为睾丸内仍可能有精子。可用睾精提取法(testicular sperm extraction),再作胞质内精子注射(ICSI),收效亦佳。

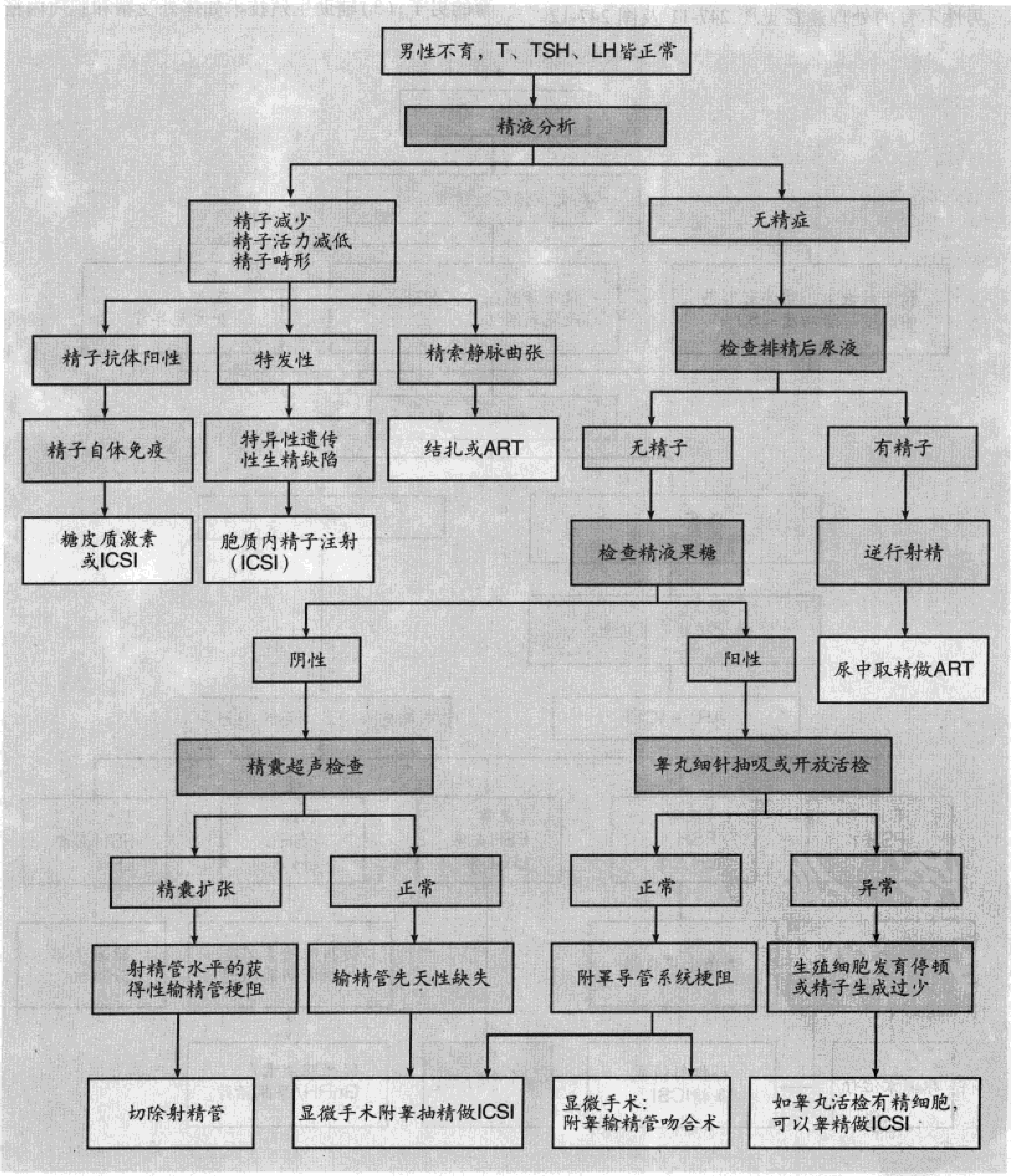



**图 247-12** 血清激素水平正常的男性不育者诊断和治疗途径。ART = 辅助生殖技术;FSH = 血清卵泡刺激素;ICSI = 胞质内精子注射;LH = 血清黄体生成素;T = 睾 酮。

## 性功能失常

性功能失常主要有以下4种:(1)性欲丧失;(2)勃起功能丧失;(3)射精不全;(4)无性高潮状态。

### 性欲减低

性欲丧失是指对性的兴趣、主动性以及对内、外性爱刺激应答频度和强度的减低。病因包括心理因素,CNS病,雄激素缺乏和抵抗,药物副作用(如降压药,亲精神药,乙醇,麻醉剂,多巴胺阻滞剂,抗雄激素剂)。治疗应从病因着手。

### 射精衰竭和性高潮障碍

射精功能障碍(ejaculatory insufficiency)是指射精量减少或无,或射精收缩失常。通常皆与神经性病变及药物治疗有关。性高潮缺失状态(anorgasmic state)是男子的一种痛苦但不常见的情况,患者勃起和射精过程正常,但在遗精和射精时,没有主观的快感。发生率的估计不一,大约在25%~30%。《精神障碍诊断和统计手册》(Ⅵ)为早泄(premature ejaculation)提出的诊断条件是一直或一再在轻微性刺激时出现射精,特征是:(1)发生在插入前、插入时或插入后不久,尚无射精意愿时;(2)伴有明显不适或与配偶关系方面的困难;(3)不是吸毒(如戒断阿片类)的直接影响。

### 勃起功能障碍

#### 定义

勃起功能障碍(erectile dysfunction)是指阴茎硬度不能保持适当时间的性交,以使自己和配偶得到满足。

#### 发生率

目前估计,美国所有男子中,约10%~15%有勃起功能障碍,发生率随着年龄的老化而增加。据美国马塞诸塞州老龄化研究统计的数字,40~70岁男子中,52%有过一定程度的勃起障碍。

#### 病因

引起勃起功能障碍的原因甚多,一般包括精神性,内分泌,系统性疾病,神经性,医源性,药物性,衰老性等。

#### 治疗

口服西地那非(sildenafil)已广为应用,疗效极高。它是海绵体组织中主要磷酸二酯酶即环磷酸鸟苷(cGMP)磷酸二酯酶-5的竞争性和选择性抑制剂。此酶抑制,正常由性激发的GMP即在海绵体中持续存在,而使阴茎海绵体保持肿大和硬挺。早期报告接受治疗的男子中60%~80%有效。糖尿病,脊髓损伤,前列腺手术,盆腔照射等病人亦可受惠,但功效稍差。通常开始用量为50 mg,性交前1小时服药,以后可渐增量,增幅25 mg,可用到100 mg。最重要的副作用是心血管虚脱,服用长效硝酸盐及硝酸甘油制剂者尤易发生。由于本品的作用机制,只能在需要时用药,并应在性交前20~60分钟时服药。还有两种磷酸二酯酶-5抑制剂也已获准可用于勃起障碍的治疗,即法地那非(vardenafil)和他达拉非(tadalafil)。前者显效较快(4~6小时),后者作用时间更长(17.5小时)。阿扑吗啡(apomorphine)为选择性多巴胺受体激动剂,刺激CNS的唤起反应(arousal response)中即包括阴茎勃起。但此药尚未为FDA批准。育亨宾(yohimbine)是有中枢作用的吲哚奎酮碱,包括$\alpha_2$-肾上腺素能阻滞作用和胆碱能性及多巴胺性兴奋作用。本品虽应用甚广,但安慰剂对照研究未能证实确有明显效果。曲唑酮(trazodon)有5-羟色胺和$\alpha_2$-肾上腺素能性拮抗作用,约对1/3病人有中度效果,主要副作用是镇静。

尿道内前列腺素E1栓剂(前列地尔,alprostadil)据信是局部作用于海绵体的扩血管剂。约1/3~2/3病例的勃起功能似有改善。

##### 扩血管剂海绵体内注射

在口服西地那非问世前,前列腺素E1及其他扩

血管剂(罂粟碱,酚妥拉明)海绵体内注射,一直是勃起功能障碍的主要药物疗法。通常以27~30号针头注入。

## 推荐阅读

Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. Sexual function in men older than 50 years of age: Results from the health professionals follow-up study. Ann Intern Med, 2003, 139: 161-168.

作者等对50岁以上医卫人员的随访研究发现此前3月有勃起障碍的发生率为33%(年龄已规范处理);受检者的体力活动和胖瘦都已给予关注。

Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testesterone levels in healthy men. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 724-731.

年龄增长对血清睾酮总量和游离睾酮量的影响,本文是目前在这方面规模最大的纵向研究。

Kandeel FR, Koussa VKT, Swerdloff RS. Male sexual function and its disorders: Physiology, pathophysiology, clinical investigation and treatment. Endocrinol Rev, 2001, 22: 342-388.

男性性功能及其病变的发生机制和临床检查及处理的综述。

Khorram O, Patrizio P, Wang C, Swerdloff R. Reproductive techologies for male infertility. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 2371-2379.

复习男性不育症生殖技术的进展,包括体外受精,胞质内精子注射,附睾和睾丸采精等可用于男性不育的处理方法。

Salonia A, Rigatti P, Montorsi F. Sildenafil in erectile dysfunction: A critical review. Curr Med Res Opin, 2003, 19: 241-262.

西地那非治疗勃起障碍的实用综述。

Wang C, Swerdloff RS: Androgen replacement therapy. Ann Med, 1997, 29: 365-370.

讨论雄激素治疗的利弊,并有雄激素制品方面的信息。

Wu FCW, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. Endocrine Rev, 2003, 24: 187-217.

作者等的研究认为雄激素对冠心病似无影响。

(王贤才,冯世良 译;曾汉英,于璐,万培之 校)

# 卷 XIX

# 妇女保健

# 第248章

# 妇女保健概说

Janet B. Henrich

近十年来,妇女保健成为一门在科学探索和知识领域迅速发展的学科,在临床实践和医师教育与培训中都有重要意义。有关性别差异对健康和疾病的影响方面的科学信息不断增多,人们对妇女保健的概念也在不断扩大,而不只是限于对生殖器官及其功能的关注的传统观念。妇女保健从广义来说,可以看作是一门研究性和性别对健康与疾病影响的学科,涉及生物、行为和社会等学科。对妇女保健这种跨学科的广泛视角,开拓了一个新的专业领域,不同于以现有知识为基础的培训,或者说还要深入细致得多。它提供了一种新的模式,利用这种模式,研究生物学机制和社会心理及环境因素的相互关系,对人类生长与发育的影响,以及健康受到挑战时的反应。把这些信息应用于各年龄段的妇女,则可凸显这个领域的跨学科特征。

## 妇女保健的基本原理

性和性别差异在健康和疾病时的重要影响,在近来的一项研究报告《*性对人类健康的生物学作用*》中已有精彩评述。女性激素、正常和异常生理以及身心健康之间,都存在复杂的互动关系。早在胚胎时期,男女脑结构就有差别。这些差别很多在胚胎期间都在激素的有序控制之下。生育年龄的妇女,性激素对性发育和生育功能的影响,使得妇女的保健问题有其自身的特色。到绝经期,随着年龄老化和性激素的减少,妇女疾病的危险因素大为改变,而与男子较为接近。妇女虽也发生可使男子受累的疾病,但在生物学机制和社会心理因素的影响下,疾病过程也与男子不同。

直到不久以前,用于妇女的临床决策信息,还大多来自主要以男子为基础的研究。由于对妇女健康的错误观念、文化偏见以及法律和伦理等方面的原因,妇女都被排斥在疾病的研究之外,尽管那些疾病对男女两性都是重要的。由于妇女的平均寿命比男子长,重大疾病发生在生命的较后期,因此往往造成一种错觉,以为妇女比男子更健康。实际上女子终其一生健康状况都不如男子,特别是在晚年。妇女方面的信息缺乏,也有重要含义。主要在男子身上获得的信息常被不适当地用于妇女,或在医疗上形成不同的标准。为了填补这方面的知识空白,1994年美国卫生研究院(NIH)制定了一项政策,要求一切得到NIH资助的全人类研究项目,都必须包括妇女和少数民族,因此在这方面已取得相当进步。近来的努力则更侧重在必须保证足够数量的妇女上,要求把与性和性别差异有关的发现报道出来。

努力提高有关妇女保健方面的知识,要采取综合途径,既要注意妇女群体中的差异,还要考虑影响她们生活的社会因素。近50年来社会发展的重要动向之一是妇女就业的不断增多。二战以来,妇女工作人数已增加1倍以上,目前估计任何1周中16~64岁妇女都有65%在工作,接近于全年约45%妇女全职(full time)工作。多重角色、工作压力以及新的环境条件对妇女保健和生育状态会产生多大影响,虽然在很大程度上仍无所知,但对健康和社会的方方面面肯定都有重要作用。妇女劳动力增加的同时,以妇女为首的单亲家庭也在增多,特别是在(美国)少数民族妇女中。这些家庭很多都很贫困。越来越多的证据表明:社会经济因素是健康的主要指标,对某些健康状况来说,贫穷和缺乏教育的影响比种族背景更大。但在疾病易感性和对某些疾病的反应上,仍有重要的种族差异,不是社会经济状况所能完全解释的。如冠心病、脑卒中和乳腺癌死亡率,黑人妇女比白人妇女高,而白人妇女死于肺癌的又多于黑人妇女。

人口差异的增加,将影响美国健康动向,特别是妇女的健康状态。少数民族妇女虽然是个较小的群

体,但是她们的预期寿命比白人妇女短,发生的健康问题也更多。这些差别在生育和分娩、慢性病的发生和经过、癌症发生率和结局、人际暴力行为等方面,表现尤为突出。随着社会的改变,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染和无家可归也成为少数民族妇女中另一特殊保健问题。

当前妇女保健受到关注的最重要因素之一,是进入卫生专业特别是医疗专业的妇女人数不断增多。从20世纪初期以来,妇女在医生群体中人数已增长4倍,从20世纪初的6%增至2000年的24%。与此同时,从医学院校毕业的女性,也从1960年的6%,增至2001年的43%。现在医学院校学生中,女性占46%,在少数民族学生中占50%。虽然要她们在专业和学术上达到同等地位还有很多障碍,但是妇女在专业机构中影响、医疗保健实施和医学研究方向的选择上,潜力还是很大的。

## 女性死亡率和发病率

19、20世纪之交,美国妇女的平均寿命是48岁,男子是46岁。此后女子的预期寿命增长30岁以上,现已接近80岁,男子为74岁。由于预期寿命的性别差异,妇女在65岁以上群体中已接近2/3,85岁以上群体中约3/4。整个预期寿命的大幅度增加,估计与传染病的控制和糖尿病、心血管病等慢性病治疗的进步有关。但男女预期寿命的不同,真谛何在,仍未尽悉,估计主要与生物学因素有关。

表248-1列举了2000年美国各种族、各年龄组妇女死亡的主要病因。过去20年来,无论男女,心脏病病死率都已大为下降,但在妇女中,心脏病仍是致死的主要病因,约30%死亡皆出于此。女子发生心脏病约比男子晚10~15年。发生较迟,估计主要是由于绝经期前妇女有雌激素的保护作用,女子中死于心脏病的,90%都发生在绝经后,亦可由此解释。妇女死亡率的种族差异也很明显。75岁前,黑人妇女比白人妇女更易死于心脏病,75岁以后,转以白人妇女的死亡率更高。与此相反,拉美裔和美洲土著妇女中,心脏病病死率明显较低。迹象提示:女子一旦发生心脏病,常比男子严重,故死亡率较高。除了生物学因素外,妇女存活率低,可能由于作出心脏病诊断时,年龄更老,伴发病更多,加之一些尚未充分洞悉的社会因素,也会影响妇女心脏病的诊断和治疗。

**表 248-1**

**2000 年美国妇女主要死亡原因**

| 死亡原因 | 死亡数 | 总死亡数中百分数 |
|---|---|---|
| 各种原因 | 1 225 773 | 100.0 |
| 心血管病 | 365 953 | 29.9 |
| 恶性肿瘤 | 267 000 | 21.8 |
| 脑血管病 | 102 892 | 8.4 |
| 慢性肺病 | 62 005 | 5.1 |
| 糖尿病 | 37 669 | 3.1 |
| 肺炎/流感 | 36 655 | 3.0 |
| Alzheimer 病 | 35 120 | 2.9 |
| 意外(非故意性)外伤 | 34 083 | 2.8 |
| 肾炎/肾病综合征/肾病 | 19 440 | 1.6 |

由 Anderson RH: Deaths: Leading Causes for 2000. National Vital Satistics Reports, vol 50, no 15. Hyattsvulle, MD: National Center for Health Statistics, 2002.

癌症在妇女致死原因中居第二位,也是过早死亡的最常见病因。20世纪末,妇女所有癌症的总死亡率改变不大。宫颈癌和子宫癌诊断和治疗上的重大进展,已被肺癌和乳腺癌病死率的增长所抵消。乳腺癌虽仍是妇女中最常诊断的癌症,但肺癌现已成为癌症的主要死亡原因。估计肺癌90%与吸烟有关,因此是能够预防的。虽然男子中肺癌死亡数已因男子抽烟人数减少而下降,但女子的死亡率仍在增加。

乳腺癌在妇女癌症死亡中居第二位。近10年来,乳腺癌发生率虽在增加,但死亡率则在下降,这是1940年代开始癌症登记以来,初显下降趋势。之所以有此差异,估计是由于筛检性乳房X线摄影术(mammography)的广泛应用和预后较好的早期癌发现较多。乳腺癌发生率呈现明显种族差异。白人妇女乳腺癌发生率仍居首位,紧随其后的是黑人妇女,西班牙裔和亚裔/太平洋岛民①妇女的发病风险中等,美洲土著妇女发病风险最低。在乳腺癌病死亡率方面,种族差异也很显著。黑人妇女的乳腺癌发生率虽比白人妇女低19%,但病死率却高32%。其他种族和民族中的死亡率则与他们的发病率较低的情况相当。乳腺癌发病率和病死率的种族差异原因何在,仍未明了,可能与社会经济和生物学因素以及某些保健行为(如筛检性乳房X线摄影术)的参与情况等有关。已经明确:乳房X线摄影术和临床乳腺检查的乳腺癌筛检工作,可使50岁以上妇女的乳腺癌病死

①Pacific Islander,指具有夏威夷、关岛、萨摩亚群岛及其他太平洋岛屿血统的人。

——校者

率减低,50岁以上美国妇女中反映近期作过乳房X线摄影检查的已达69%,贫穷和教育程度较差的妇女筛检率较低。

过去25年中,美国与脑卒中(stroke)有关的死亡人数,几乎已减少了60%,但死于脑卒中的妇女,在所有死亡中仍占约8%,在死亡原因中居第3位。脑卒中死亡率种族差异明显,黑人妇女死亡率几为白人妇女的一倍。妇女脑卒中死亡,大多由于血栓栓塞性疾病(thromboembolic disease),见于年事较高的妇女。动脉瘤性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage)在脑卒中中虽较少,妇女却比男子常见,并可以此致死,年轻妇女和孕妇中尤为多见。

过去25年来,慢性肺病所致病死率无论男女一直都在增加,女子增加更多。由于这种增多已与吸烟方式联系起来,因此像肺癌一样,妇女肺病病死率预计还会增长。肺炎和流感病死率与肺病相关病死率高度平行,并因这些急性病的流行情况而不时改变。

糖尿病仍旧是妇女的主要死因。而且报道的糖尿病病死率很可能低估了它对病死率的影响,因为它与其他危及生命的病变如心血管病、脑卒中、肾衰竭等,都有密切联系。20岁以上妇女中,估计约8%患糖尿病,黑人、拉美裔和美洲土著妇女患病率更高。除了与此有关的死亡外,糖尿病也是重要发病原因,生育年龄的妇女,糖尿病对妊娠和妊娠结局也有重要不利影响,可使毒血症、巨体畸形(marrosomia)、羊水过多、先天性畸形、剖腹产和胎儿及围生期死亡率等风险增加。

20世纪中期以来,由于对HIV感染的高效联合疗法的推出和对机遇性感染(opportunistic infections)预防的改善,HIV感染和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的死亡率已开始下降,但HIV仍旧是25~44岁妇女的主要死亡原因。在AIDS病例中,妇女所占百分数仍在增加,少数民族妇女受累尤多。正是这种流行病学上的改变,加之妇女HIV感染中异性传播率的增加,因此预计这些数字还会继续增长。

单由死亡率,还不能完全说明妇女的健康状态。妇女虽然比男子更长寿,但是她们健康状况的总体评价较差。据美国健康接诊调查(NHIS)估计,报告有症状或因急性内科病如呼吸和消化系统病变而就医的人数,妇女多于男子,由这些自限性疾病造成的功能障碍比男子多,这可由她们卧床和病休日较多看出。此外,有些慢性病也以妇女发生较多,如关节炎、甲状腺病、偏头痛、膀胱功能障碍、慢性呼吸道病(如慢性支气管炎、窦炎、哮喘等)以及慢性肠病(如胃炎、结肠炎、便秘)等。来自其他方面的资料显示:情感障碍特别是重型抑郁症和焦虑性障碍,妇女发生也明显为多。最重要的是,妇女对健康状况的自我感受比男子差。据NHIS统计,自觉健康状况良好的妇女只有35%,而男子为40%。

## 年龄段分组

女性的很多保健问题始于某些年龄段,或在此期间影响最大,并与女子的社会心理和性发育息息相关。为了对妇女保健取得更完整的观念,应着眼于她们主要年龄段内的重要保健问题。一些政府和部门资料,都已用于这方面的信息汇编。其中国立卫生研究院有关妇女保健机会研究的报告即《猎谷报告》(Hunt Valley Report)提出的观点,是本文的论述基础。

### 出生至少年阶段

到达青春期的少女,保健问题主要与发育改变有关,包括躯体和性成长以及与家庭内外关系的改变。少女社会心理发育的核心是性别鉴定和取向以及自尊的发展等过程。意愿和非意愿性损伤,包括躯体和性暴力行为增多,是造成少女死亡和病废的主要原因,此年龄段少女所有死亡中,半数是这方面的原因。小部分少女发生某种慢性病或病废,这些病变大多与自身免疫有关,如红斑狼疮,幼年型类风湿性关节炎、甲状腺病等。由于激素影响,这些疾病很多都始发于青春期,或在青春期加剧。

### 15~44岁

青年阶段妇女死亡率较低,死亡原因以外伤为主。跨越这个年龄段的妇女,乳腺和生殖系统癌症是死亡的主要病因,其次为非意愿性损伤和心脏病。本年龄段的意愿和非意愿性损伤中,机动车(汽车)事故、自杀和他杀占所有外伤性死亡的3/4。机动车事故所致死亡率,以15~24岁妇女最高,其中半数以上与饮酒有关。青年妇女中,自杀和他杀死亡率迅速增加,是美国的一大悲剧。黑人妇女也和黑人男子一样,最易成为凶杀受害者,这类死亡中,半数以上是用手枪和步枪等火器。由于妇女凶杀30%来自家庭成员或相识,因此家庭暴力在酿成这类死亡事件中所起

作用估计是很大的。

本年龄段最富戏剧性的动向是 HIV 感染作为死亡主要病因的出现和迅速增加。虽然自 1996 年以来，AIDS 总体发生率和死亡率已在下降，但妇女中减幅较小。HIV 感染的生物学和社会学方面很难分开，但有迹象提示：HIV 感染的性别差异主要是由于妇女就医条件有限，接受或服从治疗的程度较低，而不是真正在生物学上的差异。它对妇科护理和生育咨询的影响也是独特的。鉴于与 HIV 感染有关的免疫抑制程度、同时合并人乳头状瘤病毒（human papilomavirus）和宫颈肿瘤发生风险增加三者间的内在联系，美国疾病控制中心和卫生政策与研究署建议，新诊断的 HIV 感染妇女应作盆腔检查和 Pap 涂片，并在 6 个月后复查。如果这些检查和 Pap 涂片都正常，无 AIDS 界定性病变及人乳头状瘤病毒感染迹象，以后每年筛检一次即可。不属于这些情况因而风险较高的妇女，更须加强监护，或根据 Pap 涂片所见，加作其他检查。

基层医生在育龄妇女的 HIV 感染咨询中，负有特殊使命。由于 HIV 能在妊娠时传播，而 40% 以上妊娠又是无意的，因此在常规保健中要包括有效避孕方法、妊娠对 HIV 感染和治疗的影响以及 HIV 在围生期传播的可能等内容。对可能怀孕和已孕妇女的治疗，既要最大限度地抑制母体病毒负荷，减少对胎儿的传播，又要尽量减少毒性。1994 年儿科 AIDS 临床试验组证明：齐多夫定 3 步疗法（three-part regimen zidovudine）可使围生期传播风险减低 70%，甚至对已属晚期的妇女也能收效。现在美国公共卫生署提出的以抗反转录病毒化学预防法减少围生期 HIV 传播的要求正在迅速发展，不但要考虑常规应用更严峻的联合药物疗法治疗 HIV，也要考虑到患者的临床情况和抗病毒药物治疗史。一切感染 HIV 的孕妇，如有可能，产前药物治疗都要包括齐多夫定。尽管已取得这些进步，但是本病的社会影响仍很严重，可能导致生育能力丧失、家庭解体和过早死亡。基层医生面临的挑战是：帮助控制 HIV 感染的传播，这也是国家预防措施的必需部分。

青年妇女医疗中，医生的一项重要使命是发现和减少有风险的和其他不卫生行为。卫生习惯是在成年早期养成的。不卫生行为不但使妇女面临生命威胁，还对晚年发生的一些疾病起到重要作用。如早期或无防护的性行为可使妇女罹患性传播疾病的风险增加。须知这些疾病不但更易由男子传染给女子，而且女子受害程度也更甚于男子，因为感染性并发症能造成生育功能障碍，酿成盆腔炎症性疾病（盆腔炎）（pelvic inflammatory disease）、异位妊娠（ectopic pregnancy）和不育（infertility）等病变。遗憾的是，减少风险的努力，特别是减少有害物质的应用，往往受挫于企业和市场驱动以及其他影响妇女生活的社会因素。举例来说，吸烟对肺癌和其他呼吸道疾病、心脏病、骨质疏松和生育功能的影响，是已充分肯定的，但是一些妇女却早早学会吸烟，以致她们有生之年的漫长吸烟史往往比男子更长。近来对烟草广告的限制能对妇女吸烟起何影响，现在还不清楚。

社会和文化因素与进食障碍的增多也有关系。按《精神障碍诊断和统计手册》（DSM-Ⅵ）的严格诊断标准，估计约 2% 青年妇女患有神经性厌食（anorexia nervosa）和贪食症（bulimia），还有 5% 为特异性较差的进食障碍，表现如进食方式乖异，对体重的态度失常等。对这些障碍的治疗常难收效，可能危及生命。统计资料对青年女性中进食障碍的盛行，很可能是估计不足的。据美国疾控中心推出的 1999 年青年风险行为监测系统统计，60% 青春期女性反映她们上月作过膳食调整，19% 反映曾连续 24 小时不进食，11% 未经专家建议自行节食，约 8% 有过引吐或服泻剂以求控制体重。

本年龄段还是妇女的生育年龄。除了传统的生儿育女和家庭责任外，充当新角色的妇女也在增多。这种多方面且常冲突的角色，对妇女身心健康有何影响仍待澄清，但与生育自由和健康是密切相关的。如医生必须了解现有避孕方法在文化背景不同的妇女中，实施的安全性、有效性和可行性究竟如何。由于对其他很多生育功能常见疾病认识的增加，一般内科医生也不再把这些疾病看成妇产科的专属问题。多囊卵巢病（polycystic ovary disease）与胰岛素抵抗及高雄激素状态的联系，以及非生育性病因对慢性盆腔病的作用，也足以说明这些病变的一般内科属性。

另一与很多内科疾病有关并以本年龄段妇女患病率最高的问题是自身免疫（autoimmunity）。大多数自身免疫病都是妇女比男子常见，在妇女中的发病率也较高，很多都受雌激素改变的影响，特别是在妊娠期。像胶原血管病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和硬皮病等，妇女患病率比男子约高出 3 ~ 9 倍。很多与自身免疫有关的内分泌病，如 Hashimoto 甲状腺炎、Graves 病等，女与男之比高达 10∶1。其他以妇女发生较多的自身免疫病还有 1 型糖尿病、特发性肾衰竭、多发性硬化、重症肌无力等。自身免疫在复发性流产和女性不育中的作用，尚未充分明了。

精神障碍中,妇女抑郁症发生率比男子高出一倍。估计约6%妇女在其生平的某个时段有过重型抑郁症,有过轻度抑郁症状的,还要多出一倍。妇女发生抑郁症的风险,从儿童到青春期即开始增高,并持续终生;但遗传、生物学和环境因素对性别差异的影响仍未充分明了。焦虑性障碍如广场恐怖症(agoraphobia)、单纯恐怖症、惊恐性障碍、躯体化障碍(somatization disorders)等,妇女发生率也比男子高出3倍。此外,很多妇女还有过与激素水平周期性改变有关的情感、认知或行为改变,如在月经周期中出现,或发生在产后或绝经时的激素水平明显改变时。

妇女中社会心理发病率的主要原因是性虐待(sexual abuse)和躯体损伤。据美国有关部门1998年调查,52%妇女生平某时都遭受过人身攻击,18%受过强奸。青年妇女遭受强奸的风险更大;遭受过强奸的妇女中,半数以上是在18岁以前初次受害的。对妇女的躯体和性侵犯,主要是性伴的暴行。18岁后遭受过躯体或性虐待的妇女,3/4来自当前或过去配偶或亲密男友。根据这些情况,各州正在立法和采取其他预防措施,保护妇女。遗憾的是,由于缺乏知识和培训以及对家庭暴力的错误观念,医生往往未能发现或强调这些暴行的症状。因此急症科进行适当筛检极为重要,来此就诊的妇女中,约1/3受到过这类虐待。为了充分发现这些暴行,任何情况下都应把筛检列为病史的常规内容。

## 45~60岁

过去25年来,这个年龄段的妇女死亡率已减低30%。过去心脏病是主要死亡原因,现在则以癌症居首,其中肺癌又在癌死亡中居于首位。这些死亡率改变主要反映心脏病病死率的下降,这是男女都已受惠的,与生活方式的改变有关,如对高血压的控制较好,血胆固醇也控制在较低水平。

妇女中很多重要慢性病是在此年龄段首先出现的,有几种的患病率也在此时大为增加。这些病变很多都有明显种族差异。如肥胖流行率在少数民族妇女中增高尤甚:黑人和墨西哥裔美国妇女约70%体重超重,而白人妇女是47%。由于肥胖是发生糖尿病、心脏病、脑卒中、胆囊病和某些癌症的主要危险因素,与骨关节炎可能也有联系,因此控制妇女体重已成为重要公卫问题。

这些疾病如心脏病、骨质疏松和癌症等的出现,很多都与绝经有无法割舍的联系,在这个年龄段里,雌激素水平是大为减低的。激素替代疗法(hormone replacement therapy;HRT)能否改变这些情况的发生,正是研究的热点。HRT对与绝经有关的血管舒缩和生殖泌尿症状最为有效,可使骨质丧失和骨质疏松性骨折的发生减少。由于早先的观察资料提示HRT对心脏可能也有保护作用,因此过去10年用HRT来防护此症的也在增多。但近来发表的得到NIH资助的妇女保健动议研究项目,首次披露了针对这些问题所作大规模随机试验结果,对这种作法提出了质疑。在这份多中心研究中,雌激素和孕酮联合疗法由于服用妇女中乳腺癌发生率增加而被提前中止了,HRT潜含的不利影响也从这份研究得到证实。●服用HRT的妇女中,心脏病、脑卒中和痴呆发生率也比安慰剂组多,但髋骨骨折和结肠癌发生率是减低的。由于HRT弊大于利,因此绝经后妇女不应再以雌激素和孕酮联合疗法进行预防性治疗。单用雌激素效果如何,还要等试验的其余部分完成后才能肯定。

虽然绝经期包含这个年龄段妇女的很多生理改变,但是还应看到她们在社会角色和生活上经历的重大改变,对身心健康的深刻影响。儿女离家而去,很多妇女已寡居或离异,抚养角色也转为受托照料衰老的父母,病废程度也在加重,所有这些使得一些妇女很难完成在家庭内外的使命。因此这个年龄段的妇女很多发生重型抑郁症,也是不足为奇的。充分理解这些生活事件,是为成熟妇女提供综合护理所必需的。

## 65岁以上

心脏病是高龄妇女死亡的主要原因,其次是癌症和脑卒中。以上3种病变的死亡率,都在65岁后急剧增高,接近男子水平。慢性肺病和肺炎的病死率仍很高,这是因为感染增多且更加重,而免疫功能则因衰老而减低。外伤在老年妇女死亡原因中居第6位,大多与摔倒有关。

65岁以后,其他很多慢性病如高血压、糖尿病、关节炎、多种消化道疾病和甲状腺病等,妇女也比同龄男子更易发生,发病率亦甚可观。由于女性寿命的延长,主要见于极高龄老人的疾病负荷也随之加重,其中神经变性类疾病如痴呆、睡眠障碍以及感觉和运动性神经障碍等,妇女中尤为常见。因此妇女增添的岁月往往是在十分脆弱或依赖状态下度过的,常常处于监管约制中,当然是很可悲的。现在居住在养老院/托老所中的妇女人数已超过男子(3:1)。特别是尿失禁和骨质疏松两种病变,使妇女面临监管限制的

高风险。妇女中尿失禁流行率比男子高出一倍，社区妇女中，约半数罹有此症。骨质疏松可因椎骨骨折而致畸形和疼痛，但高龄妇女最严重的并发症髋骨骨折，一般是摔倒引起的。据美国骨质疏松基金会资料，髋骨骨折的妇女，约半数从此再也不能独立行走，1/3 的人从此不能独立生活，1/5 的人将于骨折后 1 年内死亡。

除了疾病负担外，还有衰老带来的社会和心理改变。由于亲人死亡，经济稳定性的丧失和体能障碍的加重，与世隔绝的情况也在加重。衰老时除痴呆发生率增加外，心理健康问题也更突出或普遍。基层医生的任务就是发现和减轻这些情况对老人日常活动的影响，尽可能提高生命质量。

## 妇女保健教育和培训

在医疗学术机构里，对妇女保健问题重要性的关注正在增加。但对妇女保健究竟包含哪些内容和培训医生为妇女提供更全面服务的最佳途径何在，往往还把握不定。

美国非卧床医疗服务调查（NAMCS）提供的资料，足以说明妇女所需医疗方式和内容的复杂性。分析各科对妇女的医疗服务，15 岁以上妇女的门诊医疗，主要是由基层保健医生、内科医生和妇产科医生提供的（57%），其余为外科和非外科专业医生。但随着妇女年龄老化，由基层保健医生提供的服务逐渐减少，65 岁以上妇女已降至 45% 以下。这对妇女保健有重要意义。在医疗服务上缺乏统一规范，特别是在预防服务方面，而各科常规医疗的分割和各自为政，也会影响到医疗的协调和完整性。这样的体系培养的多科医生，未必能提高对妇女的保健服务，而且与初级保健的理念也是背道而驰的。

针对以上情况，医学继续教育委员会（CGME）建议一切医生，无论教育层次、专业兴趣如何，都应接受妇女保健方面的基本训练，证明确能提供这方面的服务。为了落实这些建议，妇女保健必须具有自己的形式和机构，有资金来源，在医疗社会中有一席之地。为了建立这样的模型，帮助学术机构完成这些任务，美国卫生和人类服务部已在学术性卫生中心里，建立了 18 个国立妇女保健示范中心，意在建立新的临床模型，整合培训课程，推动妇女保健的跨学科研究，以利妇女保健专业人才的成长。这些中心在教学改革、临床医疗和科研创新等方面的影响，也在评估中。

## 有关妇女保健核心课程的建议

提高妇女保健状况，内科医生必须具备女性生理学和生殖生物学方面的基础知识。还要了解环境与妇女生物学及社会心理发育间的复杂相互作用。对那些并非专门针对妇女的病变，医生也要注意它们在妇女身上的不同表现，或有重要的性别差异。而正确运用这方面信息的能力，又要求医生采取的态度和行为必须具有文化和性别的敏感性。妇女与医疗体制的关系也在发生改变，医生必须了解妇女寻医问药的模式和与她们交往、沟通的方式，了解在作出临床决定时的性别差异。

为了协助医疗学术机构作好培训课程的改革，美国公共卫生署妇女保健办公室（PHSOWH）会同国立卫生研究院（NIH）妇女保健研究室（ORWH）及卫生资源和服务管理局（HRSA）于 1996 年共同提出了一份报告，指出开设妇女保健课程的理由、教育方针、范围和核心课程的内容。报告提出的建议，意在加强和提高而不是取代或重复传统学科中的现有课程。报告虽是为医学院校学生提出的，但报告表达的观点和内容也可用于更广泛层面，对改善和更新传统医学教育中的住院医生阶段培训也有帮助。

A 级论证文献

❶Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 2002, 288: 321 - 333.
本文是研究绝经后健康妇女雌激素 + 孕激素替代疗法得失利弊的第一份多中心协作大规模随机对照试验。

## 推荐阅读

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. WHI investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healty postmenopausal women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA, 2003, 289: 3243 – 3253.

作者等的随机对照试验证明:健康绝经后妇女激素(雌激素+孕激素)补偿疗法,可使乳腺癌发生增多,而且诊断时间比安慰剂组更迟。

Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Exploring the biological contributions to human health: Does sex matter? In Weizmann T, Pardue ML(eds): Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine, Washington DC: National Academy Press, 2001.

本文以令人信服的证据,支持对性和性别差异的研究,并就提高这方面的研究提出了重要建议。

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary artery disease. N Engl J Med 2003; 349: 523 – 534.

激素治疗在第1年即发现有害影响,并且全部无益。

Pandy SK, Hart JJ, Tiwary S. Women's health and the internet: Understanding emerging trends and implications. Soc Sci Med, 2003, 56: 179 – 191.

女性特别是家庭经济收入高的妇女,比男子更多利用互联网收集和了解保健信息。

Shumaker SA, Legault C, Tha L, et al. WHIMS investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild congnitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. JAMA, 2003, 289: 2651 – 2662.

随机对照研究表明:绝经后激素替代疗法有可能增加痴呆症的发生率。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,杨婷,王娴俊 校)

# 第 249 章

# 卵巢和发育

Robert W. Rebar
Gregory F. Erickson

卵巢(ovaries)间断性释出雌性配子(female gametes)(卵母细胞即卵),分泌的性类固醇激素主要为雄烯二酮(androstenedione)、雌二醇(estradiol)和孕酮(黄体酮)(progesterone)。卵母细胞只在成人育龄期释出,此时性类固醇分泌也最多,但卵巢的生理活性是持续终生的。

性类固醇影响全身多种组织和器官的生长、分化和功能,因此各科医生都应对卵巢和性类固醇分泌异常有所了解。正确诊断女子生殖病变,必须了解功能持续终生的卵巢及其最重要单位卵泡(follicle)的功能。

## 卵巢的胚胎和解剖学

### 胚胎发生与分化

器官发生(organogenesis)上,卵巢是在胎生期间发生的。卵巢细胞来自两个很不相同的途径:(1)来自预定性腺(prospective gonads)外某处的原始生殖细胞(promordial germ cells;PGC);(2)来自体腔上皮和性腺间充质分化出的体细胞。女性的 PGC 成为卵母细胞,体细胞则分化为不同类型的细胞,包括粒层(granulosa)、卵泡膜(theca)、血管细胞等。

人胚中的 PGC,从原肠胚期(gastrula stage)即能区分出来(图 249-1)。PGC 形成后,很快即经背系膜(doral mesentery)到达生殖嵴(genital ridges)。趋化性(chamotaxis)在引导 PGC 向性腺迁移中有一定作用。在迁移期间,PGC 在生长激素作用下增生,这是最突出的成套配基。它的重要性可从以下现象得到证明:即如发生功能丧失性突变,PGC 即很稀少,也使卵巢功能提前衰竭。

生殖嵴的特征是体腔上皮及其下原间充质(primary mesenchyme)增厚。最初的性腺两性并无不同。男性性腺是 Y 染色体编码的睾丸决定因素 SRY 激发的。SRY 表达即促使 Sertoli 细胞(支柱细胞)分化,分泌 Müller 抑制物(MIS),诱导 Müller 管(副中肾管)退化。但睾丸间质细胞分化为 Leydig 细胞分泌睾酮(testosterone),又能促使 Wolff 管(中肾管)发育。女性没有 MIS 和睾酮,故 Wolff 管退化,Müller 管

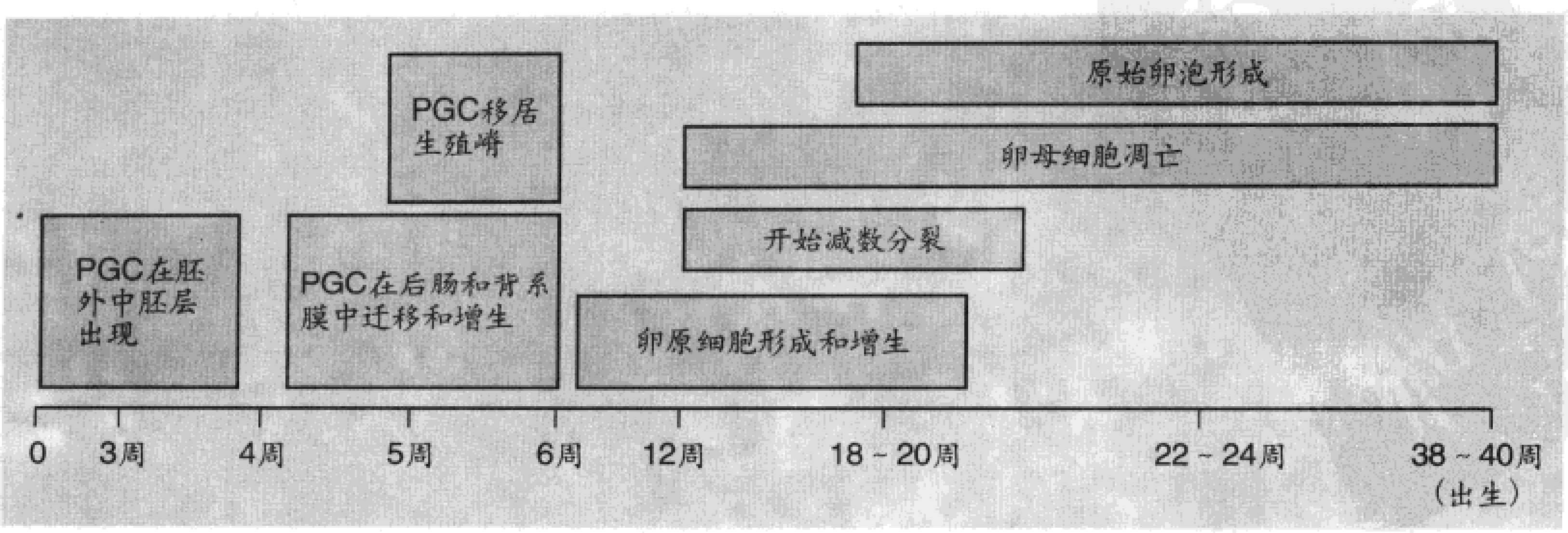



图 249-1 人类卵巢发生期间,最终导致原始卵泡形成的主要步骤图解。PGC = 原(始)生殖细胞;wk = 周。

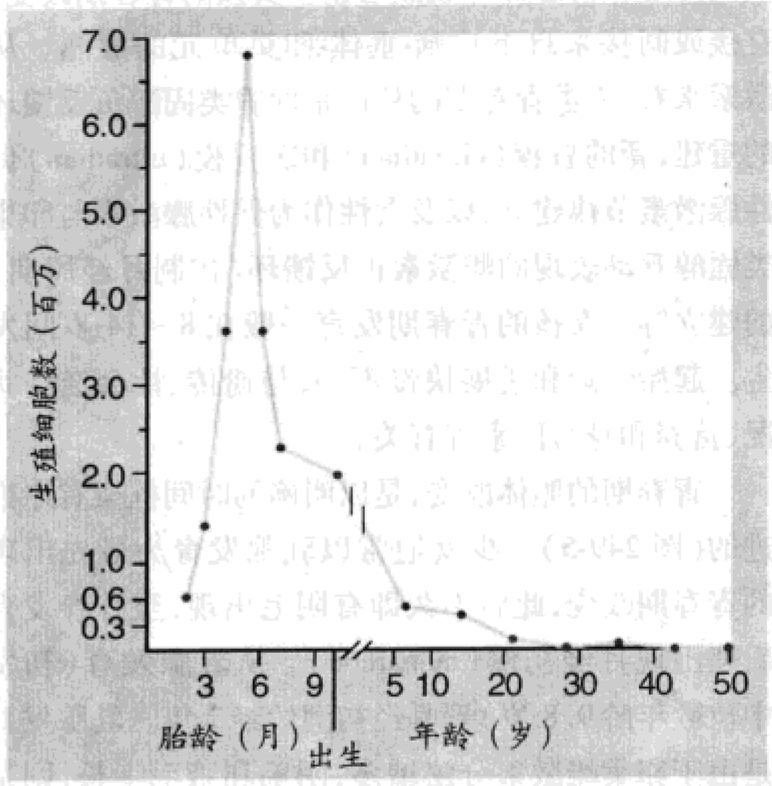



**图249-2** 人类卵巢中生殖细胞总数的改变。从胚胎早期到中期，生殖细胞数增加几乎达700万，此后即迅速下降，出生时已减至约200万。此后还在继续减少，到50岁时，已无卵母细胞见到。（由 Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. Am J Obstetr Gynecol, 1971, 110: 746 - 761. 惠允复制。）

则可发育。因此卵巢和女性生殖系统发育被认为是通过"欠缺"途径达成的。

PGC 进入生殖嵴时，即开始形成配子（gametogenesis）（图 249-1）。此过程在女性称为**卵子发生**（oogensis），即 PGC 分化为卵原细胞（oogonia）和卵母细胞（oocytes）。卵巢的性特异性分化开始时，PGC 中灭活的 X 染色体成为活性，标志着有分裂活性的卵原细胞的形成。卵子发生时两个有功能 X 染色体的重要性，从45,X 女性缺乏卵母细胞并会提前绝经即可充分看出。

卵原细胞经过反复有丝分裂，即开始减数分裂（meiosis）而成卵母细胞（图 249-1）。大致在此同时，粒层细胞也在性腺间充质中分化，并与卵母细胞密切联合。有了粒层细胞包围的卵母细胞在双线期（diplotene）后，不再减数分裂，二价体进入间期状态即核网期（dictyotene）。没有粒层细胞包围的卵母细胞继续有丝分裂到终变期（diakinesis），终致凋亡（apoptosis）。因此粒层细胞是卵母细胞成活所必需的。绝大多数卵母细胞在胚时卵巢发育期间夭亡（图 249-2），显然是由于无缘接触粒层细胞所致。

卵母细胞/粒层细胞复合物继续发育为原始卵泡（primordial follicule），是在胚胎第 6 ~ 9 周（图 249-3）。原始卵泡由一层鳞状粒层细胞、一个小（直径约 15 μm）的核网期卵母细胞和薄基板（basal lamina）构成（图 249-3）。人类女性出生时，今后所有潜在的卵子都已进入双线期，没有后备卵原细胞。

## 成人卵巢的解剖

生育年龄的妇女，卵巢为卵圆体，每个卵巢长

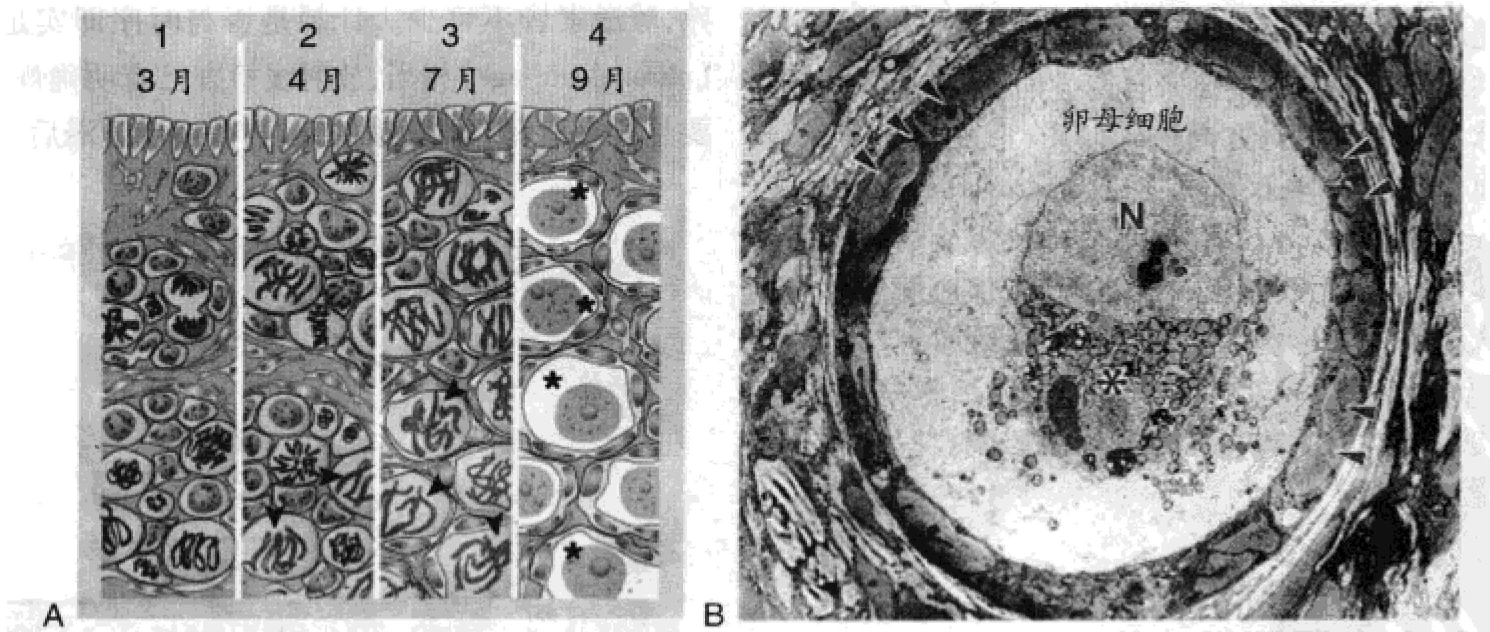



**图249-3** A，人类胚胎卵巢皮质减数分裂示意图，原始卵泡库即由此形成。3月时（1），卵原细胞（oogonia）大多进入有丝分裂。4月时（2），皮质索深部有些卵母细胞进入减数分裂（箭头）。7月时（3），皮质索已不明显，所有生殖细胞都已进入减数分裂前期1。9月时（4），卵母细胞已有前粒层细胞伴随，而以原始卵泡出现（星号）。B，人类原始卵泡电镜下可见粒层细胞（箭头）、卵母细胞核（N）和 Balbiani 小体（卵黄核）。（由 Erickson GF. The ovary: Basic principles and concepts. In Felig P, Baxter JD, Broadu AE, Froman LA 〈eds〉; Endocrinology and Metabolism. 3rd ed. New York: McGraw Hill, 1995.）

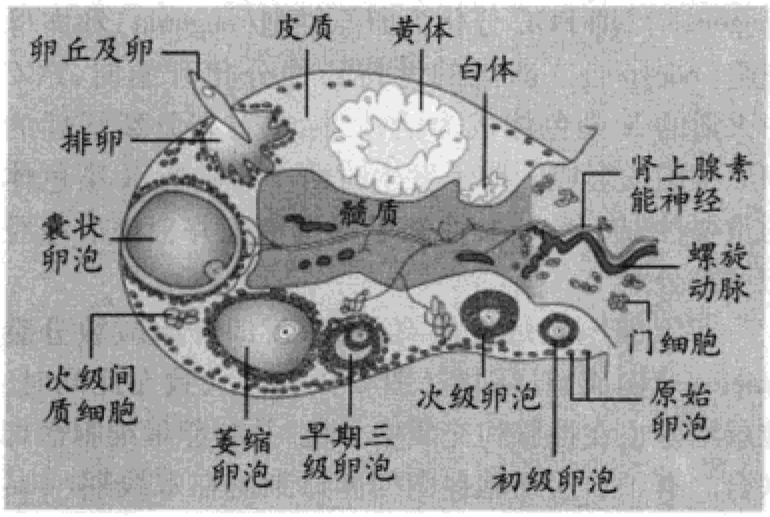



**图 249-4** 生育年龄妇女卵巢结构示意图。卵泡、黄体和间质细胞都在皮质外区，门细胞、自主神经和螺旋动脉则在髓质。(由 Erickson GF. The ovary: Basic principles and concepts. In Felig P, Baxter JD, Broadu AE, Froman LA 〈eds〉: Endocrinology and Metabolism. 3rd ed. New York: McGraw Hill, 1995.)

2.5～5.0 cm，宽 1.5～3 cm，厚 0.6～1.5 cm。卵巢内缘以卵巢系膜附着于阔韧带，后者自子宫外侧延伸至盆腔壁。卵巢被覆立方上皮，上皮下方是一层名为**白膜**(tunica albuginea)的致密结缔组织。

卵巢主要有两部分：中心为**髓质**，外面特别凸显的区带即为**皮质**(图 249-4)。皮质可见处于不同生长发育期的卵泡(图 249-2)。每个周期一般都只一个卵泡发育成熟，排出卵子(ovium)。排卵后，卵泡转变为黄体(corpus luteum)。黄体期持续约 7 日，夭亡后，化作致密结缔组织结，是为白体(corpus albicans)(图 249-4)。

髓质由疏松结缔组织构成，血管丰厚并有神经相随。供应卵巢的动脉主要来自两方面：卵巢动脉和子宫动脉。二者从相对方向进入髓质，形成吻合干，所成总血管即子宫动脉卵巢支(ramus ovaricus arteriae uterinae)。此动脉发出多条一级分支(螺旋动脉)，进入卵巢门，又以无数二级和三级分支，供应髓质和皮质中黄体组织及卵泡(图 249-4)。卵巢门有门细胞(hilus cells)(图 249-4)，像睾丸 Leydig 细胞(睾丸间质细胞)一样，有 Reinke 晶体，分泌睾酮。门细胞生理功能现仍未详。

## 儿童和青春期卵巢功能

### 青春期人体改变

青春期(puberty)从性成熟的最初征象开始，延续到身心和情感发育成熟为止。女孩的青春期改变，直接或间接来自下丘脑-垂体-卵巢单元的成熟。从激素来看，人类青春期的特征是性腺类固醇负反馈环的重建，新的昼夜(circadian)和次昼夜(ultradian)促性腺激素节律建立，以及女性作为促性腺激素与卵巢类固醇互动表现的雌激素正反馈环(控制月经周期)的建立等。女孩的青春期发育一般在 8～14 岁间发生。起始年龄和进展快慢不一，与遗传、社会经济状况、营养和身心因素等有关。

青春期的躯体改变，是以明确的时间框架有序推进的(图 249-5)。少女通常以乳腺发育为最先出现的青春期改变，此后不久即有阴毛出现，至青春发育后期出现月经初潮(menarche)。从乳腺发育(初发中位数年龄 9.8 岁)到月经初潮约经 2 年。乳腺发育是由于卵巢雌激素分泌增多，阴毛和腋毛生长，则是由于卵巢雄激素生成增多。但阴毛生长雌激素亦不可少。

卵巢性类固醇连同生长激素和肾上腺雄激素一起，促成青春期快速增长。高峰生长速度到达较早，月经初潮后，增长即很有限。青春期前，男孩和女孩的去脂体重(lean body mass)、骨质量和体内脂肪是相等的，但从青春期开始，由于性类固醇分泌不同，到发育成熟时，女子体内脂肪已比男子高出一倍，去脂体重及骨质量则少于男子。骨的正常形成、矿化和成熟，雌激素皆不可少。骨龄是否与时序即实足年龄(chronologic age)相当，放射线检查已有明确规范，主要是检查腕骨。雌激素缺乏时，骨龄明显滞后。

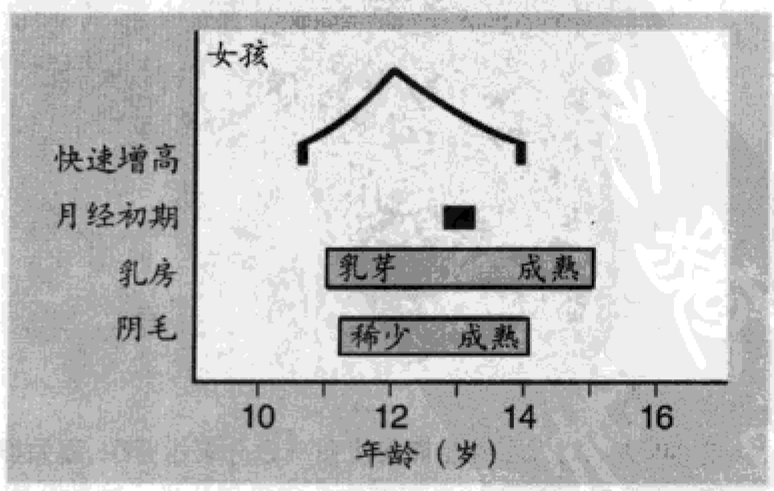



**图 249-5** "一般"少女青春期改变时序。(由 Rebar RW. In Yen SSC, Jaffe RB 〈eds〉: Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 4th ed. Philadelphia: WB Saunderr, 1999, p 710.)

## 激素改变

即使在儿童早期,卵巢也有功能。黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)正常即有低水平存在,如在青春期前切除卵巢,则可增多,就像以后生活中的表现,说明下丘脑-垂体单元对循环中极低性激素水平是极为敏感的。随着青春期的临近,下丘脑-垂体单元的敏感性不断减低,故垂体促性腺激素分泌增多,刺激性激素释出,第二性征发育。LH和FSH分泌增多是在夜间睡眠时发生,次晨雌二醇分泌亦增多(图249-6)。像大多数激素一样,LH和FSH分泌也是阵发性或脉冲性,而不是持续方式。睡眠时促性腺激素脉冲式分泌,可能是促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲式分泌增多促成的。到青春期后期,LH和FSH分泌24小时皆增多(相对于儿童时期),只有卵泡早期例外,此时夜间分泌仍然增多。整个青春期,雌二醇(卵巢分泌的主要雌激素)的基础水平都增高。雌激素正反馈和排卵,可能必须达到一定的“临界体重”(critical body mass)才能发生。月经初潮后的最初2年,约90%月经周期可能都是无排卵周期,这是因为下丘脑-垂体-卵巢轴同步化(synchronization)发生较迟。

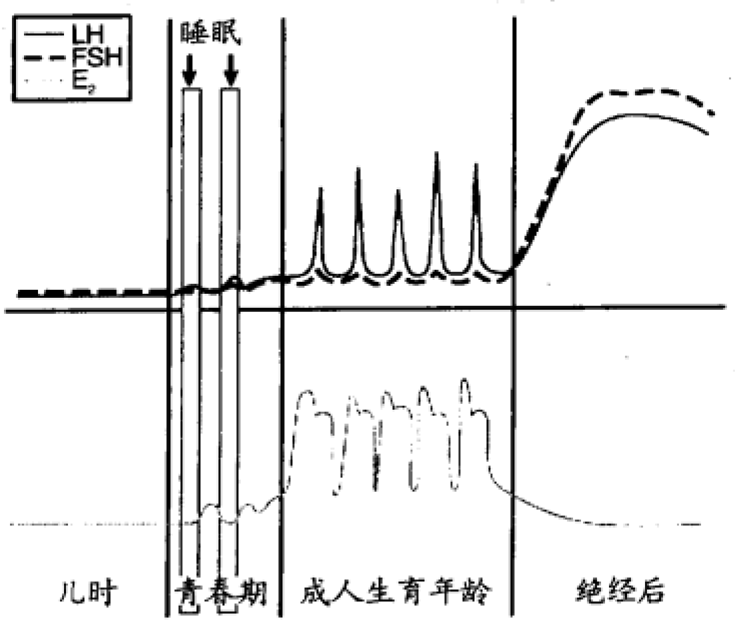



**图249-6** 女子一生末梢血中LH、FSH和雌二醇($E_2$)浓度。生后数周LH和FSH水平增高和LH、FSH的脉冲式分泌,图中皆未表示。青春期表现已有扩大,表示与睡眠有关的LH和FSH增多和此后继以$E_2$的清晨分泌增多,这是青春期出现的改变。(由Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc. 获准复制。)

# 青春期发育异常

## 定义

青春期发育异常可分为以下4类(表249-1):

1. 性早熟(precocious puberty)是指白人女孩9岁前、黑人女孩8岁前发生的任何青春期改变。但在这方面争议极大。有些医生认为只有在7岁前开始发育的女孩才须作检查。青春发育期愈是接近平均发育年龄,出于病理性原因的可能性愈小。如过早发育与个人的性表型相同,则为同性性早熟,如表现为异性特征,则为异性性早熟。真性或中枢性性早熟是指下丘脑-垂体轴引起的早熟。如无下丘脑-垂体功能亢进征象,则为假性性早熟(亦称外周性性早熟)。
2. 青春期迟延(或中断)指13岁时尚无第二性征发生,或16岁时尚无月经初潮,或乳房发育5年后尚无月经初潮。
3. 性发育不同步,偏离正常发育形式。
4. 异性性发育,发生时间适当,但表现为某些异性特征。

## 性早熟

### 鉴别诊断

性类固醇激素过多症候的出现顺序最为重要。**部分同性性早熟**(incomplete isosexual precocious puberty)表明只有单项青春期发育征象提前出现。如乳房发育在8岁以前出现,而别无其他任何发育征象,即可诊断**乳房过早发育**(premature thelarche),据信是雌激素分泌暂时增多所致,或为乳房对青春期前循环中存在的小量雌激素敏感性增加。乳房初长过早的少女,有些可能还有单纯性卵巢囊肿。如只有阴毛、腋毛出现,且持续不退,则须考虑**阴毛初生提前**(premature pubarche)及**肾上腺功能初现提前**(premature adrenarche)。发生这类异常,与肾上腺雄激素分泌轻度增多有关,但无阴蒂肥大及其他男性化征。以上综合征皆无需治疗,患儿一般都会在通常年龄迎来真正意义上的青春发育。但仍需进行周密随访,以区分真性性早熟。

**表 249-1**

**青春期发育异常**

Ⅰ. **青春期发育提前**(8 岁前)
- A. 同性性早熟
  - 1. 不完全性早熟
    - a. 乳房初长提前
    - b. 阴毛初长提前
    - c. 肾上腺功能初现提前
  - 2. 真性(中枢性)性早熟
    - a. 特发性(体质性)
    - b. CNS 损害所致
    - c. 原发性甲状腺功能不全
    - d. Silver-Russell 综合征
  - 3. 假性(外周性)性早熟
    - a. 卵巢肿瘤
    - b. 肾上腺肿瘤
    - c. 医源性(含雌激素制剂)
    - d. hCG 分泌肿瘤,不同于 CNS 和卵巢肿瘤
    - e. McCune-Albright 综合征
- B. 异性性早熟
  - 1. 卵巢肿瘤
  - 2. 肾上腺肿瘤
  - 3. 先天性肾上腺增生
  - 4. 其他罕见性分化病

Ⅱ. **青春期发育迟延**(13 岁时尚未发育;16 岁尚无月经初潮;乳房发育 5 年以后仍无月经初潮)
- A. 解剖性异常
  - 1. 副中肾管(Müller 管)未发育或发育不良(Rokitansky-Küster-Hauser 综合征)
  - 2. 生殖道远端梗阻
    - a. 阴道横隔
    - b. 处女膜闭锁
    - c. 阴道发育不全
- B. 促性腺激素分泌增多性性腺功能不全(FSH $>$ 30 ~ 40 mIU/mL)
  - 1. 性腺发育不全
    - a. 有 Turner 综合征表现
    - b. 纯性(46,XX 或 46,XY)
    - c. 混合性
  - 2. 卵巢未正常发育
    - a. 自身免疫病
    - b. 促性腺激素受体后缺陷(卵巢阻抗或 Savage 综合征?)
    - c. 酶缺陷(17-羟化酶缺乏,半乳糖血症)
    - d. 物理性病因
      - i. 辐射
      - ii. 化疗药物
      - iii. 病毒
    - e. 特发性
- C. 促性腺激素分泌不足或正常的性腺功能不全(LH 及 FSH $<$ 10 mIU/mL,或 LH 及 FSH 6 ~ 25 mIU/mL,至少有一次 $>$ 10 mIU/mL)
  - 1. 孤立性促性腺激素缺乏
    - a. 伴有中线缺陷(Kallmann 综合征)
    - b. 与伴随病无关
  - 2. 下丘脑-垂体轴肿瘤
    - a. 颅咽管瘤
    - b. 垂体瘤
    - c. 其他
  - 3. 浸润性病变(Langerhans 型组织细胞病)
  - 4. 特发性垂体功能不全
  - 5. “下丘脑”型闭经
    - a. 精神性
    - b. 运动相关性
    - c. 营养不良性
    - d. 神经性厌食
  - 6. 其他病变
    - a. Prader-Labhardt-Willi 综合征
    - b. Lawrence-Moon-Biedl 综合征
    - c. 原发性甲状腺功能不全
  - 7. 体质性发育迟缓

Ⅲ. **非同步性发育**
- A. 非完全型雄激素敏感性缺失
- B. 完全型雄激素敏感性缺失

Ⅳ. **异性性早熟**
- A. 卵巢多囊综合征
- B. 先天性肾上腺增生(女性假两性畸形)
  - 1. 21-羟化酶缺乏
  - 2. 11β-羟化酶缺乏
  - 3. 3β-ol-羟类固醇脱氢酶缺乏
- C. 5α-还原酶缺乏所致男性假两性畸形
- D. 雄激素敏感性部分缺失所致男性假两性畸形
- E. 混合性性腺发育不良
- F. 产雄激素肿瘤
  - 1. 卵巢
  - 2. 肾上腺
- G. Cushing 综合征

如果提前发育是同性的,则检查目的是确定病因是否为中枢性(即真性性早熟)。仔细向病人和其父母了解,可能发现有误服或吸收性类固醇的情况(医源性或人为)。真性性早熟者中,约 10% 有某种器质性脑病,如肿瘤、结节性硬化、神经纤维瘤病、脑炎、脑膜炎、脑积水等。性早熟少女是否需作中枢神经系统放射线检查,当视颅内损害的轻重而定,最有效的检查方法是磁共振成像(MRI)。但是几乎 90% 真性性早熟少女未能发现任何病因(特发性或体质性真性性早熟)。

体检也能为提前发育的病因提供重要信息。性早熟少女如有皮肤牛奶咖啡斑(café-aulait spots)、面

部不对称、多骨性纤维结构不良(polyostotic fibrous dysplasia)及其他骨异常、脑神经缺失、多发性卵泡囊肿(multiple ovarian follicular cysts)等征,提示**McCune-Albright综合征**。现已获悉:患此症的少女,内分泌腺中各种细胞系,由于G蛋白α亚单位外显子8的突变,而在环磷酸腺苷(cAMP)生成上自动作用。骨损害和牛奶咖啡样色素沉着可能也是这种突变引起的。过早发育如伴有身材短小、先天性躯体不对称、三角脸、指(趾)弯曲(clinodactyly),提示**Silver-Russell综合征**。还可由典型症候想到性早熟合并原发性甲状腺功能减退,特别是还伴有溢乳(galactorrhea)现象时。这类病例给予甲状腺激素替代疗法,即可制止性发育的进展,直至预期发育年龄的到来(令人困惑的是,原发性甲状腺功能减退亦可使青春期发育推迟。对此甲状腺激素替代疗法亦可使青春期发育启动。)

腹部和直肠检查可能发现有一肿块,提示肾上腺或卵巢肿瘤。由于在真性性早熟的排卵发生前,偶亦可有卵巢囊肿触及,因此发现肿块未必就能断定假性性早熟。

如果阴道出血是发育的唯一征象,应想到性早熟。这个年龄段的常见出血原因如阴道感染或异物刺激、性侵害、尿道脱垂、服用含雌激素药物(最常见的是口服避孕剂)等。阴道及子宫颈肿瘤也是罕见原因。因此阴道出血说明须作阴道检查(通常以在麻醉下进行为佳),此后必要时再作其他进一步检查。

外观性早熟的女性,如为异性性早熟,几皆为先天性肾上腺增生(congenital adrenal hyperplasia)所致,或为分泌雄激素的肾上腺或卵巢肿瘤。只有极少情况下,才需考虑另一性分化障碍(第246章)。重要的是要细致检查外生殖器,因为先天性肾上腺增生时,一般都伴有一定程度的性别含糊(sexual ambiguity)。

胎儿肾上腺异常致使内源性雄激素产生过多,或由母体经胎盘向胎儿大量扩散,都可使胎儿外生殖器男性化,酿成女性假两性畸形(female pseudohermaphroditism)。男性化程度不一,从只是阴蒂增大至性别含糊难以判断都可见到。

母亲肾上腺雄激素产生过多(主要如卵巢或肾上腺肿瘤时),可使女胎男性化。不过这种情况实极罕见,因为胎盘把天然产生的雄激素芳香化为雌激素的潜能很大。但如孕妇摄入具雄激素性质的合成类固醇制剂,则发生女胎男性化的可能性大得多,因为外来合成物一般不能芳香化。

始于子宫内的雄激素分泌过多,一般都伴有皮质醇(cortisol)合成缺陷。因此垂体促皮质素分泌增多,造成先天性肾上腺增生和雄激素分泌过多。能使女胎男性化的类固醇生化途径中3种不同酶缺陷,另于本书第246章讨论。21-羟化酶缺乏(21-hydroxylase deficiency)是先天性肾上腺增生的最常见类型,90%以上患者皆为此型。缺陷轻重不一,酶缺乏从部分到完全不等。

## 诊断试验

### 肽和类固醇激素测定

人绒膜促性腺激素(hCG)免疫活性水平增高,可能提示一种分泌hCG的肿瘤,最常见的是卵巢畸胎瘤(teratoma)和无性细胞瘤(dysgerminoma)。患者的hCG抗原性和生物学活性都与LH相似,刺激卵巢分泌类固醇激素,出现假性性发育。由于即使是特异性LH免疫测定,它与hCG也有一定交叉反应性,因此分泌hCG的肿瘤病人血清LH测定水平可能增高。免疫活性hCG在这类肿瘤时都是增高的。但FSH与LH水平及二者之比,青春期与青春前期女孩是不同的,故有助于真性性早熟的诊断。必要时可以及时收集尿样(而不是血样)测定促性腺激素分泌情况。还可以外源性GnRH来刺激体内LH与FSH分泌,也能用于促性腺激素依托性与非促性腺激素依托性性早熟的鉴别。循环中雌激素水平过高,提示产雌激素肿瘤。异性性发育少女,血清睾酮水平增高,提示卵巢分泌雄激素过多。但去氢表雄酮(DHEA)或其硫酸酯(DHEA-S)(17-酮类固醇的主要前体)水平增高,则提示来自肾上腺。血清17-羟孕酮(17-hydroxyprogesterone)水平增高提示21-羟化酶缺乏所致先天性肾上腺增生(CAH),而血清11-去氧皮质醇(11-deoxycortisol)水平增高则提示11β-羟化酶缺乏。口服抑制量地塞米松(dexamethasone)后,CAH病人的这些激素水平应立即减低。肾上腺皮质腺瘤和癌时,口服外源皮质激素的抑制反应少得多,卵巢分泌雄激素的肿瘤亦罕有反应(第240章,第246章)。

### 其他检查

肾上腺和卵巢超声扫描以及肾上腺计算机体层摄影(CT),可能亦需用于确诊。卵巢及肾上腺如有肿瘤,几皆能由放射线检查确定。只有当CT、超声或MRI未能确定是否肿瘤时,才须由卵巢和肾上腺静脉

插管,测定两侧腺体分别流出的类固醇量。颅骨平片对垂体和垂体旁肿瘤的筛检虽很实用,但如有神经缺失的确切征象或疑为真性性早熟,仍须作颅骨 CT 或 MRI。所有病例都应作放射线骨龄评估,这也是随访治疗效果的得力工具。

## 治疗

性早熟应立即矫治,俾使:(1)患者最终身高不致因性类固醇诱导骨骺早闭合而深受其累;(2)病人及其父母的精神负担也得以防止或减轻。

现在抑制促性腺激素分泌,以应用 GnRH 类似物为宜,此举亦可防止骨过早成熟。但类似物对儿童 McCune-Albright 综合征无效,酮康唑(ketoconazole)及睾内酯(testolactone)疗效亦仅边缘性。甲羟孕酮醋酸酯(medroxyprogesterone acetate)100~200 mg 静脉注射 2~4 周 1 次,亦可用于抑制促性腺激素分泌,但它并不都能防止骨骺过早闭合和由此所致身材矮小。

CNS 和分泌类固醇的肿瘤,须根据具体损害给予治疗。先天性肾上腺增生的女孩,可以糖皮质激素(必要时加用盐皮质激素)治疗,详见本书第 246 章。

## 青春期推迟

青春期迟延的少女,常以原发性闭经而于 16 岁后始来就医,或因无青春期发育而来就诊。对青春发育推迟引起的焦虑,无论患者年龄大小,都应进行一定检查。

如青春期发育进展正常,只是月经未至,应想到生殖道异常。先天性 Müller 管(副中肾管)畸形罕见,所有女性中,发生率约 0.02%。但大多不致发生闭经,很多人也未影响生育。与月经闭止相关的畸形,轻重不一,从处女膜闭锁(无孔处女膜)(imperforate hymen)到所有 Müller 管衍生物皆未发育合并阴道闭锁皆可见到。虽然一般是所有 Müller 管衍生物都发育不良,但也可能只限于生殖道远端某一部位的缺陷。

提示 Müller 管畸形的迹象是:(1)血清促性腺激素和类固醇水平正常;(2)流出道异常;(3)周期性腹痛史,并可能有肿块触及;(4)第二性征发育正常。月经初潮后,如子宫正常,子宫内膜仍可在正常卵巢功能的诱导下出现增生和脱落。如无正常流出道,经血滞留,可能逸入腹腔。游离在腹腔中的流出物,可能形成子宫内膜异位症(endometriosis)。滞留在子宫腔内,可形成血肿而有一大质块触及。生殖道情况异常的少女,如无质块及周期性腹痛史,应作核型检查(karyotype),以排除几种性分化异常(第 246 章)。但青春期发育完全正常者,几从无这类病变发生。生殖道畸形的少女,如核型正常,应在麻醉下检查并作诊断性剖腹探查术,以明确缺陷程度。如异常只限于处女膜闭锁或阴道横隔,则手术矫治较为简易。如无子宫颈,就不应尝试为子宫建立流出道,否则发生复发性盆腔感染的风险很大。即使子宫颈功能完好,也不可能由建立流出道而得以妊娠。功能性阴道则可手术建立,或每日应用不断增大的扩张器作成。为防止缩皱和瘢痕化,手术应推迟到患者愿意在术后每天进行扩张或即将投入活跃性活动时。

其他可能导致青春期推迟和原发性闭经的病因,与可使较大妇女发生闭经的情况相同(见下文)。如未发现推迟原因,则应在排除诊断的基础上,考虑体质性青春期迟延。如有发育成熟推迟的明显家族史,则有助于这种设想的成立。小剂量雌激素对青春期发育有一定诱导作用,但它可能掩盖推迟的真正病因,还会影响直线增长和最终身高。

## 非同步性青春期发育

青春期发育不同步(asynchronous pubertal development)是男子假两性畸形的特征,原因为对雄激素敏感性缺失,特别是睾丸完全女性化。这种对雄激素敏感的综合征,是 X 连锁隐性或限性常染色体显性遗传病。患者腹内或腹股沟虽有睾丸存在,但男性化征完全缺失。患者乳房虽见发育(但只至 Tanner 3 期),典型女性体型,外生殖器明显女性,但无女性内生殖器结构,通常只有一短浅的盲端阴道。阴毛和腋毛稀少或无。核型则为明显的 46,XY。循环中睾酮水平与正常男子相当或犹过之,LH 水平增高,而 FSH 水平正常,与行经妇女相当。此综合征在本书第 246 章另有更详讨论。

## 异性青春期发育

**多囊卵巢(PCO)综合征**是异性青春期发育的最常见原因,患者发育年龄正常,有一些男性第二性征。本病少女仍为女性化,乳房发育正常,典型女性体型,

但也有男性化表现(这与先天性肾上腺增生的少女不同,患者青春期女性发育甚微或无)。作为一种异质性综合征,PCO综合征一般在青春期前后开始,月经初潮时即有多毛症和月经不规律。但月经初潮亦可迟延,故患者可以原发性闭经的青年女性前来就诊。约80%患者的基础性LH水平常稍增高,循环中所有雄激素水平则皆中度增高。患者几乎都有一定程度的高胆固醇血症(hypercholesterolemia),晚年可因此而诱发心血管病。

**先天性肾上腺增生**(congenital adrenal hyperplasia)通常在青春期前作出诊断,异性假性性早熟表现典型。但如缺陷甚轻,外生殖器改变轻微,仍可在预期年龄发生男性化。这种减弱或非典型21-羟化酶缺乏,似见于有多毛症强烈家族史的家族。受累少女一般都有一些女性化缺失现象,乳房平伏,多毛明显,身材相对矮小而肥胖。

混合性性腺发育不良(mixed gonadal dysgenesis)为性腺发育不对称,一侧为生殖细胞瘤或睾丸,而另侧为未分化的条索状性腺原基或无性腺。此症罕见,青春期前生殖器男性化程度不一,绝大多数都以女孩抚养,而于青春期出现男性化,但有些人乳房也同时发育。患者核型一般为嵌合性,最常见的如45,X/46,XY。身材矮小和Turner综合征时45,X核型的其他表现,肿瘤患者不如有睾丸的患者常见。有Y染色体的人,都应切除性腺,因为这些发育不良的性腺发生肿瘤的风险增加;青春期已有男性化表现的,也应切除性腺,以清除雄激素来源。性腺切除后,应作雌激素替代疗法。与异性性发育有关的男子假性性畸形其他病因,另于本书第246章讨论。

有一种产雄激素肿瘤或Cushing综合征,偶亦见于青春期,可致异性发育。

## 推荐阅读


**卵巢的胚胎和解剖学**

Erickson GF. The role of growth factors in ovary organogenesis. J Soc Gynecol Investig, 2001, 8: S13 – S16.
生长因子在卵巢发生中的作用,强调原始卵泡数量因人而异,对生育和绝经皆有重要影响。

**卵巢功能和青春期发育异常**

Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, et al. Age at menarche and racial comparisons in U. S. girls. Pediatrics, 2003, 111: 110 – 113.
美国各族少女月经初潮年龄分析。

Elmlinger MW, Kuhnel W, Ranke MB. Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol ($E_2$), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. Clin Chem Lab Med, 2002, 40: 1151 – 1160.
新生儿、儿童和青年生殖激素包括LH,FSH,$E_2$,泌乳素,孕酮,性激素结合球蛋白(SHBG),脱氢表雄酮(DHEAS),皮质醇,铁蛋白等的血清正常浓度范围。

Hamilton AS, Mack TM. Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins. N Engl J Med, 2003, 348: 2313 – 2322.
作者等在双生中所作病例对照研究表明:发育年龄不影响对乳腺癌的遗传风险。

Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, et al. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. N Engl J Med, 2003, 348: 1527 – 1536.
作者等的研究证明外界铅接触量可能使青春期发育推迟。

Simpson JL, Rebar RW. Normal and abnormal sexual differentiation and development. In Becker KL, et al (eds). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; pp 852 – 885.
专著:《内分泌学与代谢原理及临床》第3版中有关正常和异常性分化与发育的论述。

Wang Y. Is obesity associated with sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. Pediatrics, 2002, 110: 903 – 910.
作者在美国少男少女中的调查证明肥胖对青春期的到来有重要影响。


(王贤才,郭景甫 译;曾汉英,杨婷,朱美珍 校)

# 第 250 章
# 月经周期和生育

Robert W. Rebar
Gregory F. Frickson

## 正常月经周期

### 月经周期的特征

月经初潮(menarche)约从12岁开始,至约51岁时绝经(menopause),在此期间,正常女性生殖器官大约每月发生一次高度协调的改变,即正常月经周期(menstrual cycle)。它是下丘脑-垂体-卵巢轴协调互动的表现,生殖道靶组织(子宫内膜、子宫颈、阴道)亦有相应改变。

月经周期始于生殖器出血的第1日,止于下次月经即将来潮时,中位数时间为28日,但正常排卵性月经周期的差异甚大,约自21日至40日不等。月经周期差异,以月经初潮后和即将绝经前的数年中最大,主要是由于在此期间无排卵周期发生较多。饮食、运动和环境突发改变;严重情绪紊乱以及产后/流产后,亦可使月经周期跨度变得不规律。月经周期可以分为三个不同时期:卵泡期,排卵期,黄体期。

#### 卵泡期(排卵前期)

卵泡期(follicular phase)从月经出血首日开始,延续到排卵前黄体生成素(luteinizing hormone;LH)高潮前一日,长短不一。血清卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone;FSH)增高,始于上次月经周期的黄体期,延续到卵泡早期,促使一群卵泡的生长与发育(图250-1)。行将用于排卵的卵泡,就是从这些卵泡中脱颖而出的,获选内情仍未明了。循环中LH,整个卵泡期都在缓渐增长,但FSH水平在卵泡早期增高后减低。排卵前,LH高潮到来之前约7~8日,雌二醇(estradiol;$E_2$)和雌酮(estrone;$E_1$)开始增高,一般于LH高潮当天或此前1日到达峰值。LH和FSH偏离,可能与卵泡分泌**抑制素**(inhibin)即卵泡抑素(folliculostatin)有关,这是一种对FSH释出有特异性抑制作用的激素。LH高潮前几天,血浆雄激素(雄烯二酮〈androstenedione〉和睾酮〈testosterone〉)和一些孕激素(17α-羟孕酮〈17α-hydroxyprogesterone 和20α-二氢孕酮〈20α-dihydroprogesterone〉)开始增高,并于LH高潮日达到高峰。但孕酮本身要到LH高潮即将来临时才会增高。

#### 排卵期

排卵前垂体LH高潮开始后约32~34小时,卵子(ovum)由成熟的格拉夫泡即囊状卵泡(graafian follicle)释出,即进入排卵期。排卵期是从LH高潮前1日延续至LH高潮后1日。有些妇女临近排卵期,会有短暂(数分钟至数小时)钝痛发生,位于盆腔一侧,即所谓**经间痛**(mittelschmerz)。它与排卵的关系尚未明了,可能是排卵时卵泡液逸入腹腔所致。经间痛可以发生在实际排卵之前或之后,亦可无此症状。排卵期血浆LH水平迅速增高,引起雌激素正反馈,促使卵泡最终成熟而发生排卵。LH水平达到高峰时,$E_2$水平下降,但孕酮水平仍继续增高。

#### 黄体期(排卵后期)

黄体期(luteal phase)是月经周期中比较稳定的一半,约经14日,结束于行经时(图250-1),为卵巢黄体功能寿命的反映,通过分泌孕酮来支持释放的卵。黄体期孕酮分泌渐多,至LH高潮中6~8日达到高峰。17α-羟孕酮、$E_2$和$E_1$水平也相应增加,但

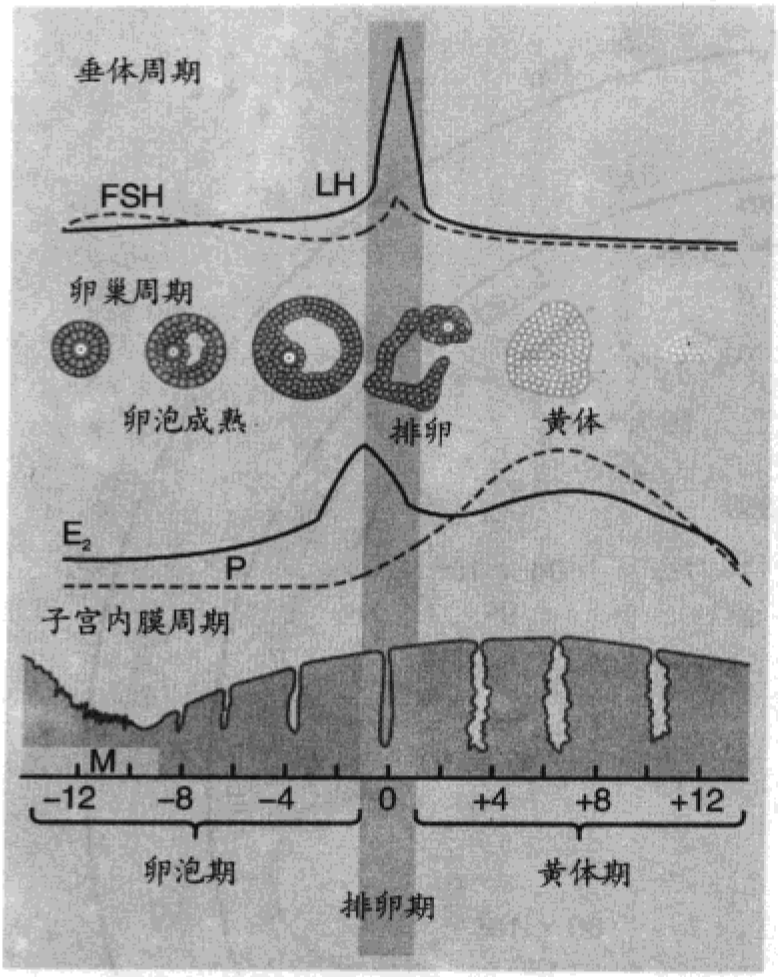



**图250-1** 正常月经周期促性腺激素、雌二醇($E_2$)、孕酮(P)和子宫内膜的模式改变。图中位数据以LH高潮日(0日)为中心,月经出血日以M表示。(由Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Programe, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.获准复制。)

幅度较小。接近行经时,孕酮水平减低,除非卵已受精而进入妊娠。月经来潮前1周如发现血清孕酮 > 10 ng/mL,也许可以确认正常排卵。孕激素(progestins)可使清晨基础体温增高,故在体温低谷后,出现0.3℃以上的"生热效应"时,即提示排卵和分泌孕酮。遗憾的是每天测定基础体温既繁琐又易出错,因此不是很可靠的。

## 靶器官的周期性改变

### 子宫内膜

子宫内膜(endometrium)在月经周期中发生明显的组织学和细胞学改变,当黄体不再分泌孕酮时,即最终导致月经出血(图250-1)。月经中未丧失的**子宫内膜基层**再生出上皮细胞密集的**浅层**(被覆宫腔)和**海绵状中间层**,二者在每次月经时都会脱失。卵泡期这些层中的子宫内膜腺体都在雌激素影响下增生,故黏膜变厚。至黄体期又在孕酮影响下蟠曲而具分泌性,血管丰厚,基质水肿。黄体期末,$E_2$和孕酮水平均降低,基质水肿更甚,内膜和血管发生坏死,终致子宫内膜出血。局部释出的前列腺素(prostaglandins)能引起血管痉挛和内膜缺血性坏死,子宫也随着经血的流出而收缩。因此前列腺素合成酶抑制剂能使痛经(dysmenorrhea)减轻。子宫内膜的纤溶活性,也以月经时最高,因此经血不会凝固。由于月经周期中组织学改变极为典型,因此内膜活检可以了解所处周期阶段,测定性腺类固醇激起的组织反应。

### 子宫颈和宫颈黏液

卵泡期子宫颈血管量、充血和水肿度在雌激素影响下不断增加。排卵时宫颈外口开启,直径可达3 mm,以后又减至约1 mm。宫颈黏液增加10~30倍,弹性亦增高。即将排卵前,如取宫颈黏液涂片待干后镜检,可见"棕榈叶样分支"(蕨样变)。黄体期在孕酮影响下,宫颈黏液增厚,含水量减少,失去弹性和蕨变能力。宫颈黏液特征,临床可用于周期阶段和雌激素作用量的评估。

### 阴道

卵巢雌激素分泌少(如卵泡期初)时,阴道上皮苍白而薄。至卵泡期在雌激素影响下,阴道上皮增厚,成熟的角化上皮细胞增多。至黄体期,孕酮使角化细胞百分数减少,角化前中间细胞和多形核白细胞数增加。细胞碎屑和脱落的细胞簇也增多。阴道上皮和子宫颈黏液的组织学改变,是反映人体雌激素状态的最敏感指标。但阴道涂片检查是否可靠,还须无感染存在,也未用过有抗激素作用的外源性类固醇激素。类固醇激素通过对输卵管的作用,还能促使精子向卵巢靠近,促使卵子向子宫腔行进。

### 卵巢

生育年龄的妇女,在月经周期的卵泡期,都会规律性产生一个优势格拉夫泡,生长、发育到排卵前期。这个过程是FSH和LH联合作用于卵泡壁,促使雌二醇生物合成增多造成的。大约在月经周期的中点,LH高潮作用于排卵前的卵泡,通过称为排卵(ovula-

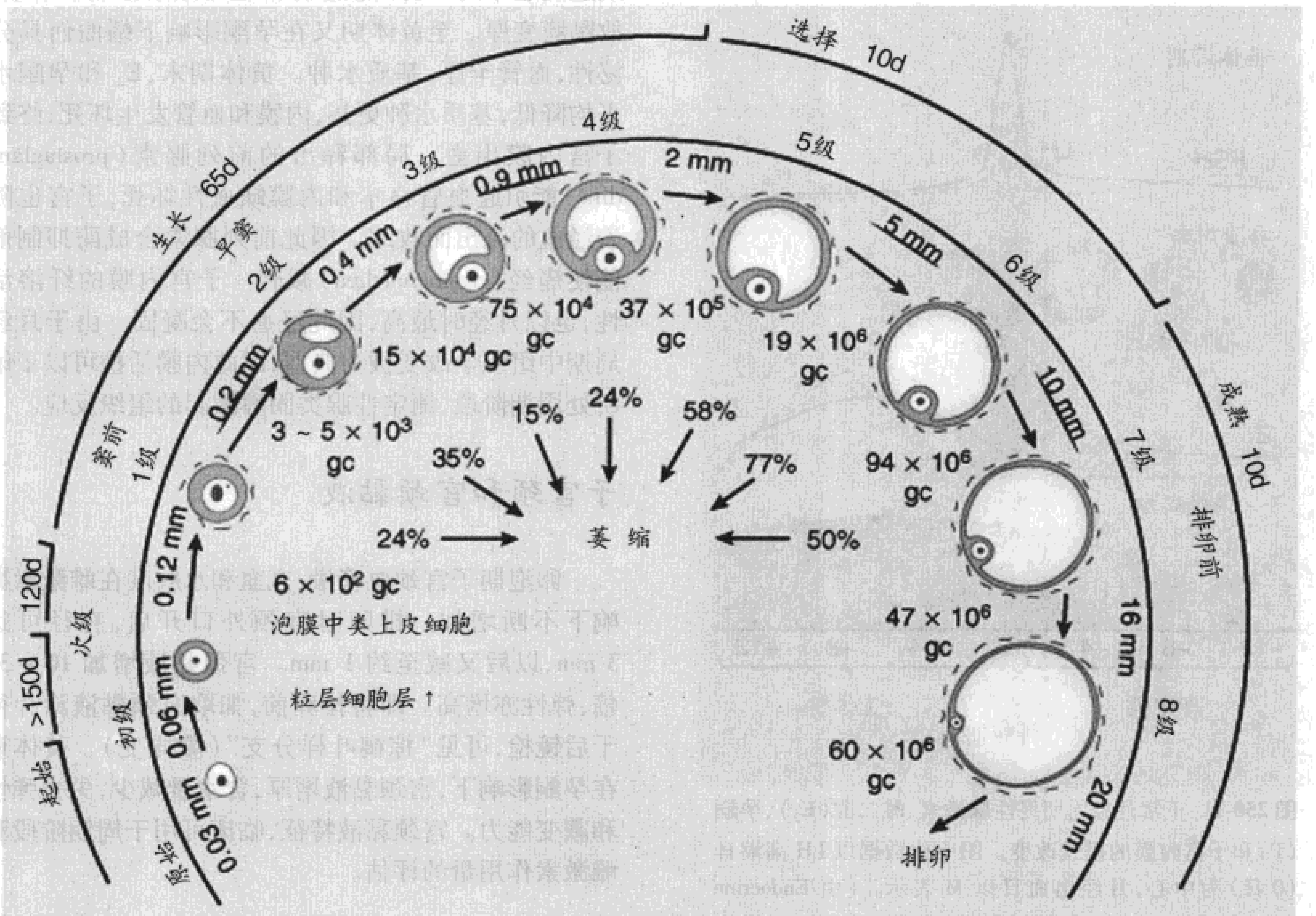



**图 250-2** 人类卵巢中卵泡发生时序。卵泡发生可以分为两大阶段:窦前期(非促性腺激素依赖性)和窦期(促性腺激素依赖性)。被征调的原始卵泡在窦前期发育为初-次期(1 级)和早三期(2 级),空腔(窦腺)即由此时开始出现。窦期包括小格拉夫泡(0.9 ~ 5 mm,4,5 级),中格拉夫泡(6 ~ 10 mm,6 级),大格拉夫泡(10 ~ 15 mm,7 级),和排卵前卵泡(16 ~ 20 mm,8 级)。完成窦前期和窦期发育,分别约需 300 天和 40 天。d = 日;gc = 粒层细胞数;mm = 卵泡直径毫米数;% 为萎缩百分数。(仿 Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: Amodel from preliminary results. Hum Reprod, 1986, 1: 81 - 87.)

tion)的过程,排出一个可以受精的成熟卵母细胞(oocyte)。排卵后,卵泡壁转化为黄体(corpus luteum),分泌大量孕酮和雌二醇,这是月经周期中的黄体期。如未发生植入(implantation),黄体消融,不再产生激素。到黄体末期,另一优势卵泡出来,又开始新一轮月经周期。绝经时卵母细胞剩余的已很少或无,产生优势卵泡的能力也告终止。

## 卵泡发生的时间过程

排卵前卵泡是通过卵泡生成(folliculogenesis)产生的。它从原始卵泡(primordial follicle)被征进入卵泡生长库中时开始发育,随着原始卵泡源源不断地被征调,卵巢就有了一个可以发育为排卵前卵泡的格拉夫泡小库。人类卵泡发生是一个很长的过程。每次月经周期都有一个排卵前卵泡从原始卵泡产生,后者已被征调和生长约 1 年时间(图 250-2)。征调机制现仍未详,但动物实验证明粒层细胞产生的特异分子即 kit 配基①和 Müller 抑制物(inhibiting substance)分别起到刺激和抑制作用。

卵泡生成有两大阶段,即窦前期(非促性腺激素依赖性)和窦期或格拉夫期(促性腺激素依赖性)。前者特征是卵母细胞在卵泡内生长,粒层细胞开始增生。窦前卵泡发生的早期(1 级,即初级和次级卵泡状态;2 级,即 3 期或空腔形成状态)进展很慢。一个

①kit lingand,最初是由骨髓微环境基细胞产生的一种酸性糖蛋白,故称干细胞因子(stem cell factor; GCM)。对干细胞有显著促分裂作用。

——校者

被征调的原始卵泡须经300天以上,才能完成窦前即非促性腺激素依赖性卵泡发育阶段(图250-2)。卵泡生成第二阶段,粒层(granulosa)和卵泡膜细胞(theca cells)大量增生,窦隙也大为扩展。格拉夫泡增长也较快,经历小(3,4,5级),中(6,7级)和大(8级)期发育。格拉夫泡约需40～50日才能完成卵泡生长的窦期发育,达到成熟和排卵。不参加排卵的卵泡则将趋于萎缩(atresia)和凋亡(apoptosis)。囊状卵泡任何阶段都可能走向萎缩,但似以5级小格拉夫泡最为突出。

## 选择

优势卵泡是月经周期的黄体期末由5级卵泡(直径4.7 mm ±0.7 mm)队列中选出的。典型的5级卵泡是一个得到充分增长的卵母细胞,外围透明带(zona pellucida),约100万粒层细胞,数层已分化泡膜间质细胞构成的内膜(theca interna),以及作为外膜(theca externa)的平滑肌细胞索(图250-3)。优势卵泡获选后,约需20日发育到排卵期。

产生选择的机制涉及粒层和泡膜的高速持续增生。月经周期的黄体中期后不久,所有5级卵泡队列的粒层细胞有丝分裂速率锐增(约提高1倍)。选择的最先标志就是获选卵泡内粒层细胞继续高速分裂,而其他队列的卵泡增生就放慢下来。由于这种情况是在黄体期末发生的,因此认为选择发生在月经周期的这个时点。由于有丝分裂高速进行,卵泡液汇集不断增多,使得优势卵泡增长明显,第1～5日直径6.9 mm ±0.5 mm,第6～10日为13.7 mm ±1.2 mm,第11～14日达到18.8 mm ±0.5 mm。非优势卵泡的生长和扩大都较慢,随着时间的推移,萎缩渐趋明显。无论处于月经周期的任何阶段,萎缩卵泡直径很少达

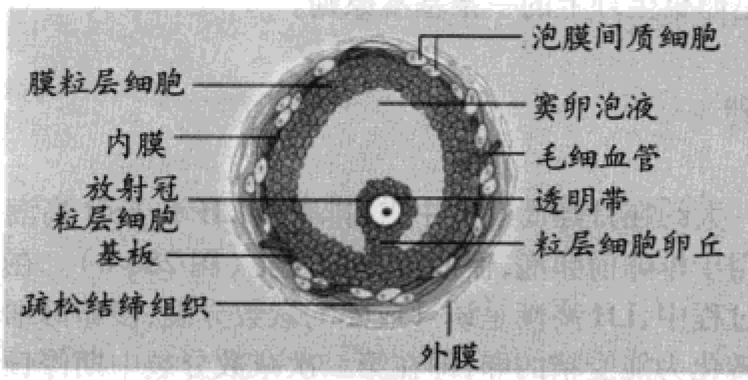



**图250-3**　正常格拉夫泡(囊状卵泡)横断面示意图(由Erickson GF:Primary cultures of ovarian cells in serum-free medium as models of hormone-dependent differentiation. Mol cell Endocrinol 1983;29:21－49.)

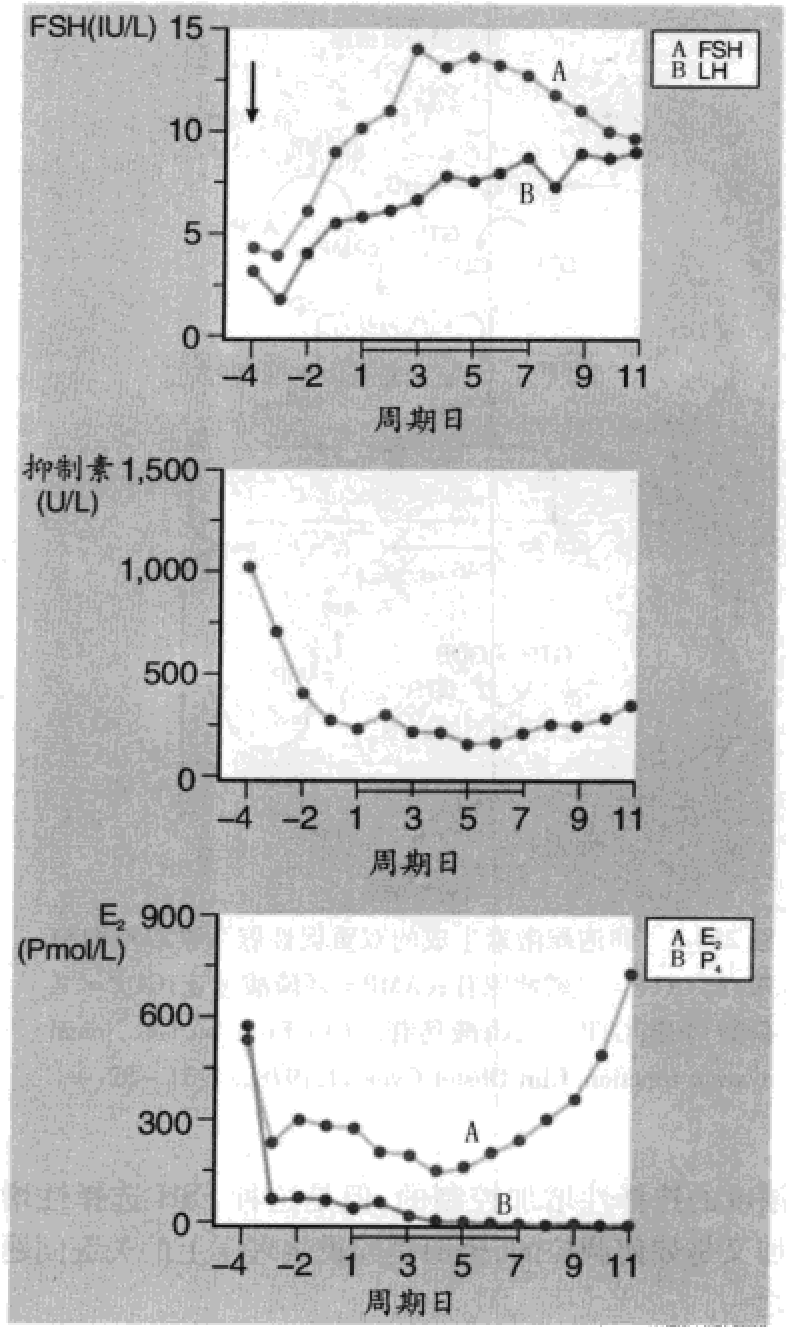



**图250-4**　女子黄体－卵泡转化的内分泌改变。图中位数据是月经周期正常的妇女日常血清FSH、LH、雌二醇($E_2$)、孕酮($P_4$)和免疫活性抑制素的平均值±SE。注意黄体期后期(月经来潮前2日)血浆FSH水平的再次增高(由Bangah ML,Kettel LM,Vale W,et al. Dynamic change in circulating inhibin levels during the luteal follicular transition of the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab,1989,69:1033－1039.)

到9 mm以上。

FSH是实施选择必不可少的,现在尚未发现其他配体能起到这种调节作用。对女性来说,正是在黄体期末开始增加并持续卵泡期早期的血浆FSH水平,推动卵泡选择的(图250-4)。而血浆FSH水平增高,是由于健康(优势)卵泡在周期中移动,卵泡液中FSH浓度增加造成的。与此相反,走向萎缩的非优势卵泡,卵泡液中的FSH水平就一直很低或不能检出。这些情况使人想到,选择是由卵泡队列中泡液FSH

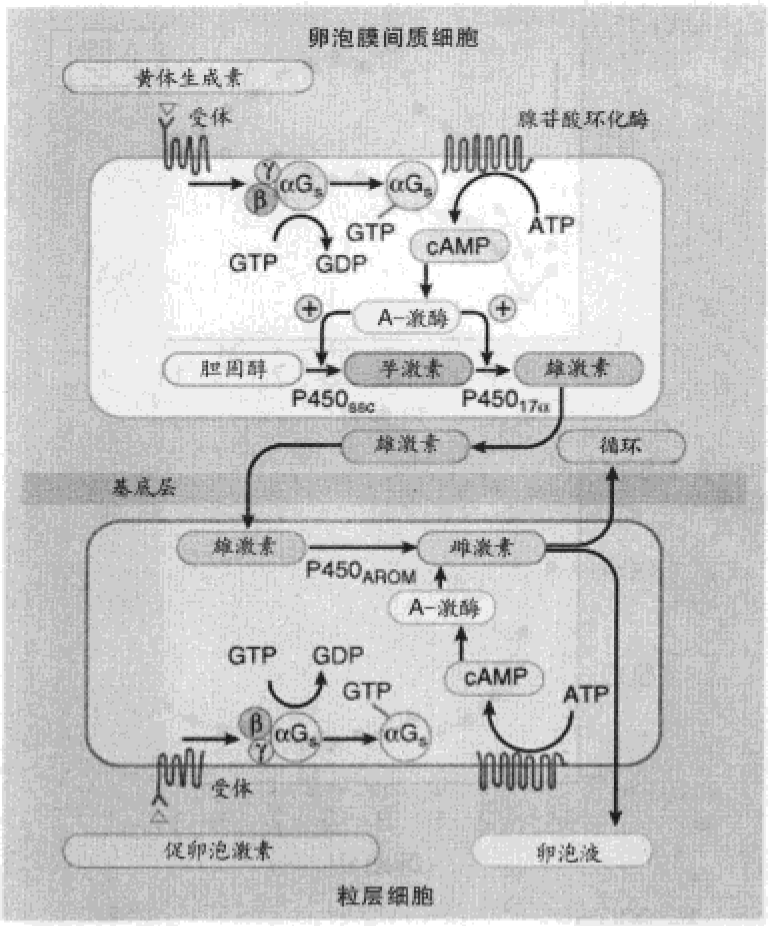



**图 250-5** 卵泡雌激素生成的双重促性腺激素双重细胞观点。ATP = 三磷酸腺苷；cAMP = 环磷酸腺苷；GDP = 二磷酸鸟苷；GTP = 三磷酸鸟苷。（仿 Erickson GF. Nomal ovarian function. Clin Obstet Gynecol, 1978, 21:31 – 52.）

浓度的选择性增加控制的，但是这种 FSH 选择性增加又是如何调控的，仍旧是卵巢生理学上的关键问题之一。

**FSH 作用机制**

FSH 是以刺激粒层细胞有丝分裂和细胞分化而对卵泡生长发育施加影响的。FSH 调节生物效应，是由于激活粒层细胞表面的特异性高亲和性 FSH 受体。受体结合通过环磷酸腺苷（cAMP）依赖性蛋白激酶 A 信号转导途径，转化为细胞内信号（图 250-5）。此过程促使大量基因活化，细胞数量和调节分子增加，促成细胞分化。

获选卵泡的粒层细胞在月经周期的整个卵泡期中都以较快速率分裂，细胞数从获选时的约 $1 \times 10^6$ 增至排卵时的 $90 \times 10^6$ 以上。FSH 在促分裂活动中的作用已被肯定。粒层细胞在优势卵泡生长期间的高速分裂，就是由于卵泡液中 FSH 浓度较高。

FSH 又是优势卵泡中粒层细胞分化主要诱导物的概念也是很明确的。$P450_{芳香酶}$（$P450_{Arom}$）基因是由 FSH 诱导表达的有重要生理作用的基因之一（图 250-5）。月经周期的卵泡期中，发育中优势卵泡何时产生雌二醇和产生多少雌二醇，$P450_{Arom}$ 表达时序是重要决定因素。LH 受体表达是另一已充分分化即周期的第 12 日左右发生的。粒层细胞中大量 LH 受体出现，是 LH-hCG（人绒膜促性腺激素）高潮激起排卵所必需的。粒层细胞的最终分化，除 $P450_{Arom}$ 和 LH 受体产物外，还以多种受 FSH 调节的基因产物合成与聚集的不断增加为特征，如抑制素 B，活化素（activin），卵泡抑素（follistatin）等。

**LH 作用机制**

LH 在卵泡发育中的主要作用是刺激卵泡膜间质细胞产生雄激素（图 250-5）。人们对 LH 的这种作用极为关注，是因为：（1）它在雌激素的生物合成中作用重要；（2）它与多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome）时的不育和雄激素过多有关。LH 作用机制涉及它与卵泡膜细胞上 LH-hCG 受体的结合。LH 受体活化即与 G 蛋白相互作用，激活腺苷酸环化酶（adenylate cyclase），促使环磷酸腺苷（cAMP）合成，从而能通过蛋白激酶 A 促使基因表达。LH 信号传导能在基因水平促使各种基因包括类固醇生成性急性调节（StAR），P450C22，3β-羟类固醇脱氢酶（3β-HSD），P450C17 等增多。这种 LH 作用的生物学效果就是促使胆固醇转化为雄烯二酮（androstenedione）的增多。卵泡膜细胞表达胰岛素受体，有酪氨酸激酶活力。激活胰岛素受体信号通路，可使卵泡膜雄激素生成增多。由于女性中高胰岛素血症和雄激素过多的关系，因此胰岛素和 LH 受体信号传导上的交叉感知（cross talk）是有临床意义的。

FSH 和 LH 对优势卵泡作用的最重要生理影响是产生雌二醇。这种重要生理机制被称为是卵泡雌激素生成的双重性腺激素双重细胞观念（图 250-5），也是卵巢生理上的一条基本原则。

## 排卵

大约在月经周期的中点，排卵前 LH 和 FSH 高潮作用于排卵前卵泡，促使排卵的发生（图 250-6）。在此过程中，LH 高潮是诱导成熟的减数分裂，使卵母细胞转化为能受精的卵，即在第二次减数分裂中期停顿下来。在卵子进行成熟分裂时，与卵母细胞相对的粒层细胞在高水平 FSH 刺激下，产生透明质酸（hyaluronic acid），卵丘（cumulus）扩张，后者是输卵管吸取和输送卵的必需条件。LH 高潮的另一重要作用是在

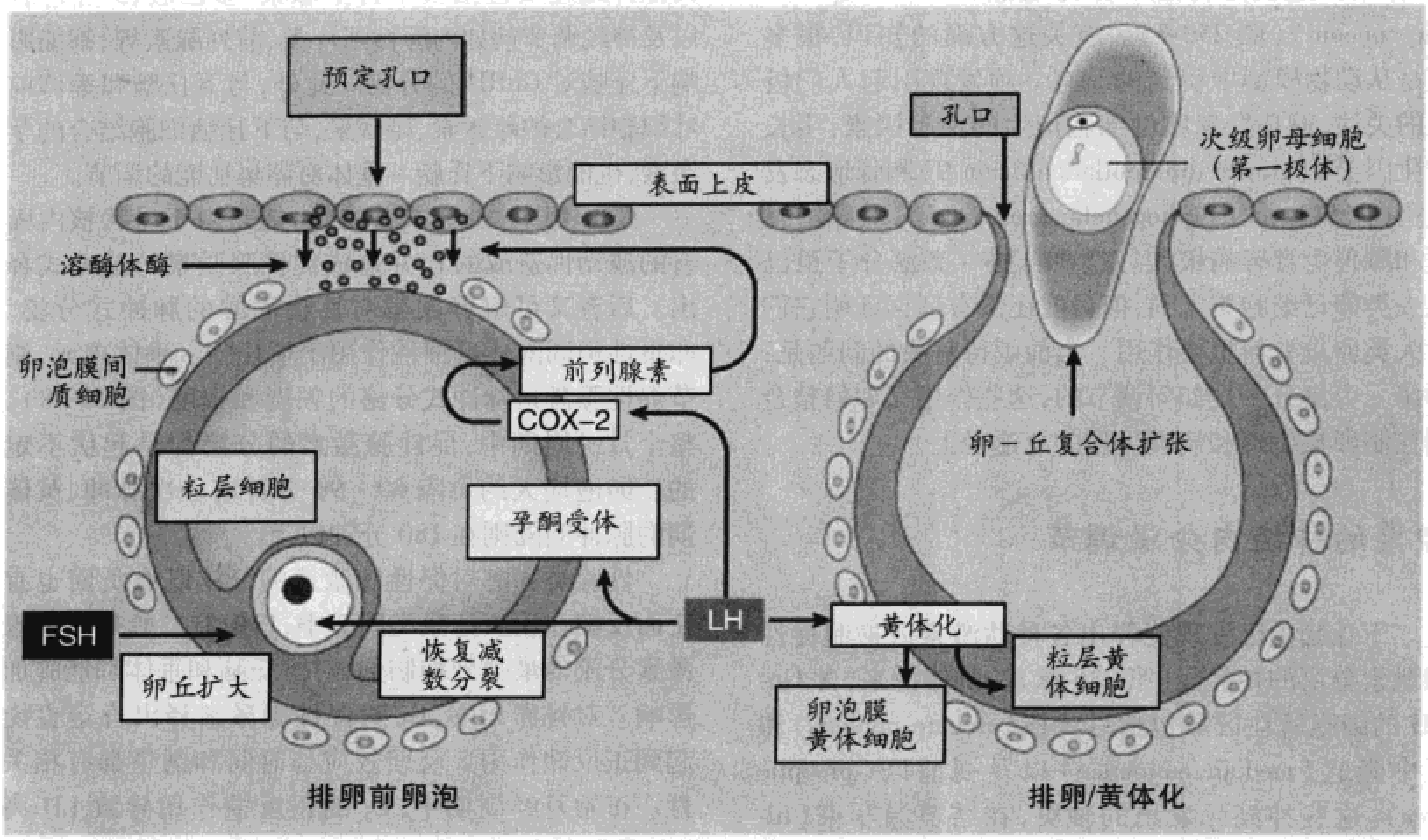



**图 250-6** 排卵机制。COX-2 = 环氧合酶-2;FSH = 卵泡刺激素;LH = 黄体生成素。(仿 Erickson GF. The ovary: Basic principles and concepts. In Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA 〈eds〉: Endocrinology and Metabo-lism. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1993, pp 973 - 1015.)

预定孔口(presumptive stigma)附近刺激蛋白水解酶的产生,为此 LH 必须刺激双重调节分子即孕酮和前列腺素,二者都是卵泡斑形成所必需的。经过 36 小时后,能被受精的卵和它周围的卵丘细胞即由此排出(图 250-6)。

## 黄体生成

LH 诱导的排卵过程使得粒层和卵泡膜细胞发生剧烈改变,黄体期第 1 周即有较大量的孕酮和雌二醇产生,称为**黄体化**(luteinization),对分泌性子宫内膜的形成和发育,有着重要作用。黄体化是由三大生理机制促成的,即:(1)解除卵母细胞产生的黄体化抑制物影响;(2)垂体分泌 LH;(3)输送大量低密度脂蛋白中胆固醇。黄体产生孕酮的内在机制,涉及对粒层黄体细胞中 StAR、P450C22 和 3β-HSP 的诱导。人类黄体产生的雌二醇,则与双重细胞双重促性腺激素机制有关。

如未发生植入,黄体即趋消融。反映为孕酮和雌二醇生物合成的减少以及细胞凋亡的表达。黄体溶解机制现仍未详,但植入的卵胚释出 hCG 能阻止黄体溶解则是清晰可见的。黄体溶解时,又有另一优势卵泡被选出,开始新一轮月经周期。

## 自泌 - 旁泌观点

过去 10 年来产生的一个重要概念是卵泡和黄体细胞产生的调节分子,能改变(增强或削弱)FSH 与

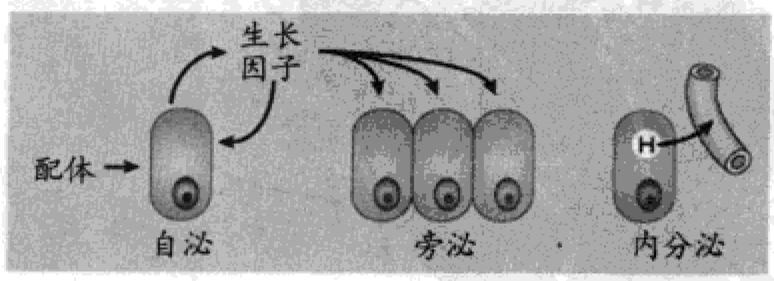



**图 250-7** 自泌 - 旁泌与内分泌观点的比较。H = 激素。(由 Erickson GF. Nongonadotropic regulation of ovarian function: Growth hormone and IGFs. In Filicori M, Flanigni C 〈eds〉. Ovulation Induction: Basic Science and Clinical Advances 〈Excerpta Medica International Congress Series〉. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1994, pp 73 - 84.)

LH 作用。这就是自泌－旁泌观点（autocrine-paracrine concept）（图 250-7）。有关这方面的知识，很多都是从动物模型中得到的。有一项发现引起人们极大的关注，就是发现卵母细胞衍生的两种因素：生长分化因子 9（growth differentiation factor-9）和骨形态发生蛋白 15（bone morphogenetic protein-15），对卵泡发生和雌兽生育影响极大。这些自泌－旁泌分子虽已从人类卵母细胞鉴定到，但目前还没有证据证明它们对人类卵巢有何重要作用。当前亟待解决的问题是：自泌－旁泌分子是如何调节的，这些作用又如何整合到控制卵巢生理和病理生理的总途径上。

## 卵巢的神经内分泌调节

下丘脑中已发现能释出各种肽激素或抑制促性腺激素分泌的神经元（第 235 章）。具体说来，含 GnRH 的细胞所在区域包括弓状核（arcuate nucleus）和正中隆起（median eminence）以及视前区（preoptic area）。这些神经元发出的轴突，在结节漏斗束（tuberoinfundibular tract）行走，止于正中隆起内的毛细血管，故可将其产物经门脉系统发送至垂体前叶。经

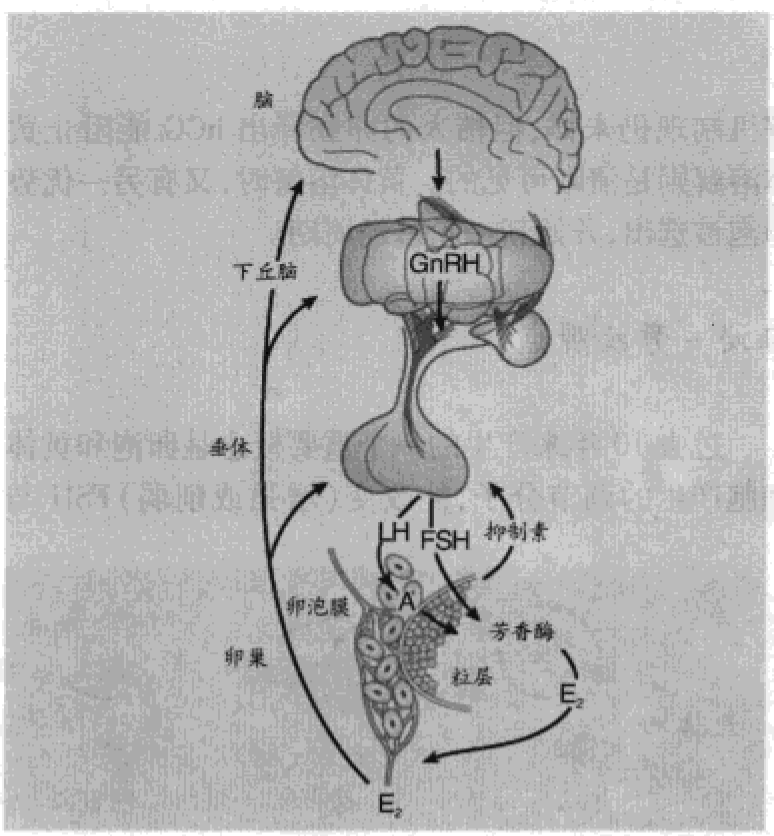



**图 250-8** 下丘脑－垂体－卵巢轴对卵泡成熟和类固醇生成的调节。A＝雄激素；$E_2$＝雌二醇；FSH＝卵泡刺激素；GnRH＝促性腺激素释放激素；LH＝黄体生成素。（仿 Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program，1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry，InC.）

典性神经递质包括去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺以及神经调节剂如内源性阿片类、前列腺素等，都能影响下丘脑对 GnRH 的分泌。此外，与下丘脑和垂体前叶细胞结合的雌激素、雄激素，与下丘脑细胞结合的孕激素，也能影响下丘脑－垂体对卵巢功能的调节。

GnRH 以脉冲方式分泌（可能是由于弓状核内固有的波动性造成的），并造成促性腺激素的脉冲式释出。后者又可解释卵巢对性类固醇的脉冲式分泌。卵巢性类固醇还反馈性作用于下丘脑－垂体单元，调节促性腺激素脉冲式分泌的频度和幅度（图 250-8）。整个月经周期中，促性腺激素的分泌都是起伏不定的。卵泡期大约每隔 60～90 分钟有一次脉冲，黄体期的脉冲间隔则在 180 分钟以上。

性腺类固醇对促性腺激素的分泌既有负面也有正面反馈作用。卵巢类固醇中，17β-雌二醇是促性腺激素分泌的最强烈抑制剂，对下丘脑和垂体都能施加影响。对排卵妇女，$E_2$ 对促性腺激素释出肯定也能起到正反馈作用。反馈效应与时间和剂量都有相关性。正常月经周期中，$E_2$ 的正反馈作用导致 LH 高潮，在此之前，有一段时间 $E_2$ 水平较低而起到负反馈作用。

看来卵巢像是排卵时间的“定时钟”，而以下丘脑刺激促性腺激素的脉冲式释出。卵泡复合物和黄体在促性腺激素作用下发育。卵巢对妇女生殖功能的正确调节，必须具备以下 3 项生物学特征：（1）正、负反馈作用的适度平衡和时序；（2）对 LH 和 FSH 释出的差异反馈作用；（3）卵巢内对卵泡生长和成熟的局部调控作用，不同于促性腺激素对卵巢的作用，但又是互相有关的。

## 生殖年龄的异常

### 痛经和子宫内膜异位

痛经（dysmenorrhea）可能是最常见的妇科病，青春期后妇女中，约半数患有此症。痛经可分为原发和继发性两类。

***原发性痛经***只见于排卵周期。月经即将来潮时和月经期间子宫内膜释出的前列腺素可使子宫平滑肌收缩，故因子宫收缩加剧和子宫缺血而引起痛经。相关的系统症状有恶心、腹泻、头痛和情绪改变。原发性痛经远多于继发性闭经。

**继发性痛经**是病理性原因引起的痛经。子宫内膜异位(endometriosis)即异位出现的子宫内膜(一般都在腹腔),这是严重痛经时最常见的病因。其他可能病因如盆腔炎、先天性异常(如生殖道远端闭锁和副中肾管囊状重复)和子宫颈狭窄等。

### 治疗

治疗主要是用前列腺素合成酶抑制剂如萘普生(naproxen)、布洛芬(ibuprofen)、甲芬那酸(mefenamic acid)、吲哚美辛(endomethacin)等。如痛经仍剧,可加用一种口服避孕剂以抑制排卵,限制前列腺素释出,一般皆可收效。如经此处理,盆腔疼痛仍剧,应做进一步检查。如对胃肠道和尿路皆已充分检查,仍未发现确切原因,可能需在麻醉下检查和做诊断性腹腔镜检查。

如腹腔镜检查诊断子宫内膜异位,治疗当视病情轻重和病人对生育持何态度而定。经腹腔镜能对植入物进行电烙或化解粘连。子宫内膜异位一般都应以药物治疗,是否加用手术治疗,应待不育症(如有)出现后。药物治疗可用 GnRH 类似物、孕激素、口服避孕剂或达那唑(danazol)3～6 月,持续抑制。GnRH 类似物已迅速发展为最常用的药物抑制疗法。经过一个疗程治疗后,可再以口服避孕剂持续到病人要求生育时。子宫内膜异位组织的姑息性手术切除,几乎都应推迟到已被确认为造成不孕的病因以后。但如持续剧痛不已,严重子宫内膜异位症或为含有子宫内膜异位的大型卵巢囊肿(子宫内膜瘤),可能仍须手术。如虽经充分治疗,症状仍然存在,或疑有精神因素作用,可能须做精神检查,但首先仍须排查痛经的内科病因。

## 经前综合征

经前综合征(premenstrual syndrome; PMS)又称经前紧张症(premenstrual tension; PMT),是在月经前反复出现的周期性躯体或情绪性症状,月经来潮时则可减轻或消失。这些周期性症状的特征是往往严重到足以影响生活的某些方面。已有明确精神障碍的妇女,也许不应列入 PMS 病例中。现在认为月经周期中可有 150 种以上不同症状(表 250-1)。PMS 的发生率估计可达 25%～100%。美国心理学会明确的一种与PMS相似但病情更重的情况,即经前烦躁症(premenstrual dysphoric disorder; PMDD),但诊断 PMDD 须有特定症状。对多数妇女来说,PMS 只是一种令人不快的感觉,PMS 严重(或 PMDD)造成很大困扰的,在生育年龄妇女中不过 5%～10%。诊断 PMDD,最好要求患者每天记录症状,持续 2～3 月。结果发现自称 PMS 的妇女,通过检查记录发现为此综合征的,不到 50%。

**表 250-1**

**周期性经前综合征的常见症状**

| | |
|---|---|
| **躯体性症状** | |
| 腹胀 | 便秘或腹泻 |
| 痤疮 | 头痛 |
| 酒精耐受不良 | 末梢水肿 |
| 乳房发胀、压痛 | 体重增加 |
| 手足笨拙 | |
| **情绪及精神性症状** | |
| 焦虑 | 失眠 |
| 性欲改变 | 激惹不安 |
| 精神抑郁 | 嗜睡 |
| 疲惫 | 情感波动 |
| 渴求食物(特别是盐、糖) | 惊恐性发作 |
| 憎恨 | 妄想 |
| 注意力不集中 | 对己和对人暴力 |
| 食欲增加 | 离群独居 |

因 PMS 而来求医的妇女,大多年届三旬,症状已发生 10 年以后。很多人反映她们从月经初潮时起就开始有了这些症状,约半数患者反映是从生育后有此症状的。患者还常反映:每次妊娠后,症状都会加重,持续时间也更长,随着年龄的增长,病情也更加重。历时已久的严重 PMS 妇女,几乎都反映伴有精神反应,包括社交困难,夫妇不和,与子女相处不易,与朋友交往不易,以至离群独处等。

### 治疗

PMS 病因不明,还应告诉患者:没有一种疗法是对所有妇女普遍有效的。轻度经前期症状的妇女,只需对生活方式稍加调整,即可受惠,如每天从事有氧运动;白天减少含黄嘌呤类饮料、盐分和糖的摄入,特别是在黄体期;精神放松和充分休息等。PMS 症状较重的妇女,可针对其主要症状,对症处理。如持续服用溴隐亭(bromocriptine)①(一般 2.5 mg,每日 2

①药厂说明书上无此项用法。

——译者

次）或达那唑（日量100～400 mg,2次分服），解除乳腺痛，但须说明二者都可能发生令人不快的副作用。前列腺素合成酶抑制剂能减轻痛经，亦有助于头痛的缓解。弱镇静和安定剂有助于失眠和焦虑的治疗。小剂量氟西汀（fluoxetine）（20 mg）及其他选择性5-羟色胺重摄抑制剂每日应用，或每次月经周期的后2周服用，据报道能减轻PMS有关的情绪性症状。弱利尿剂特别是螺内酯（spironolactone）（每晨口服量可达100 mg），对周期性浮肿有效，如果该症状能被证实的话。

由于PMS是在周期性排卵的情况下发生的，故有时（特别是症状顽固的病例）须考虑卵巢切除问题。但以这种断然方式处理PMS，可能造成与雌激素缺乏有关的新问题。近来有几份试验报告，以Gn-RH激动剂加外源性类固醇（所谓加反疗法）减轻PMS，现在还不清楚此疗法能否长期应用。

天然孕酮亦有应用，特别是以阴道栓剂形式应用，每日用量可达800 mg，但疗效未能被双盲安慰剂对照试验所证实。同样，大量应用多种维生素或含必需脂肪酸γ-亚麻酸（γ-linolenic acid）（前列腺素前体）的报春花油（evening primrose oil）疗法亦未证实。

## 子宫异常出血

### 鉴别诊断

生育年龄妇女子宫异常出血（abnormal uterine bleeding）的原因包括口服避孕剂作用、妊娠并发症（特别是先兆流产、不全流产、稽留流产及异位妊娠）、凝血障碍（最常见的是特发性血小板减少性紫癜和Von Willebrand病）以及盆腔病变（如子宫息肉、平滑肌瘤、阴道和宫颈肿瘤）等。胚胎时因母亲服药而接触过己烯雌酚（diethylstilbestrol；DES）的妇女，可能发生阴道或宫颈明细胞腺癌（clear-cell adenocarcinoma），还可能发生阴道上部、子宫颈和子宫的先天性异常。由于DES接触史不是都能取得，而这种恶性肿瘤又可能是致命性的，因此必须对此保持高度警惕。但胚胎期有过DES接触史的妇女，也应安慰她们，因为恶性损害发生率是极低的。其他如外伤（性交或其他原因）、异物、系统性疾病包括各种内分泌病（如糖尿病、甲状腺功能亢进或减退、Cushing综合征、Addison病）以及白血病、肾病等，也都可能伴有异常出血并以此就诊。

**子宫功能（异常）性出血**（dysfunctional uterine bleeding；DUB）最常见的情况是排卵停止，子宫异常出血但无明显的生殖器或生殖外病因（75%病例）。另约20%病例是少女的月经初潮后出血，系下丘脑－垂体－卵巢轴尚未成熟所致；半数以上病例为绝经前出血，则为卵巢开始衰竭所致。排卵停止性出血大多是由于停用雌激素或雌激素突破性出血（estrogen breakthrough bleeding）。排卵停止的妇女，雌激素刺激子宫内膜，因无孕酮的抗衡，故内膜增生更厚，可能不规则脱落，特别是在雌激素水平减低时。排卵停止性出血比月经周期数少，而器质性损害所致出血的周期，常比月经更为频繁。

### 检查

所有异常出血病例，都应进行检查，包括细致、完整的病史，尤须关注失血量和持续时间。可能要对出血天数作出预期图表，以分析出血类型。妊娠并发症和出血素质皆须排查。

功能性出血病例，体检（包括Papanicolaou涂片）除较重病例可有贫血征象外，皆为正常。实验室检查应包括全血计数、血小板计数、凝血检查、甲状腺功能试验、空腹血糖等。DUB只能是排查诊断。处理须视病人年龄和出血程度而定。一切年逾35岁的妇女以及因长期排卵停止性出血、发生子宫内膜癌的风险增加的患者，皆应活检或由扩张与刮宫术取样送检。

### 治疗

即使是较大量的排卵停止性出血，经联合性口服避孕制剂治疗，6小时1次，持续5～7日，几皆能收效。出血应于用药后24小时内停止，但应警惕停药后2～4日可能发生大出血。如贫血及急性失血症候甚重，可能须予输血。如虽经治疗出血仍未停止，应作刮宫。预防可周期性应用联合性口服避孕剂，持续3个月以上。如未达成自发性月经周期，而病人又不希望妊娠，应以周期性孕激素治疗（甲羟孕酮醋酸酯5～10 mg，每月用药10～14日），或口服避孕剂。如希望妊娠，可按后文所述诱导排卵。

排卵停止性出血急性发作，也可以结合雌激素静脉注射治疗，25 mg，4小时1次，可用至3剂，至出血停止，孕激素治疗（甲羟孕酮醋酸酯5～10 mg，口服10日）亦应同时开始。但停止治疗可致撤药性出血

(withdrawal bleeding),可口服避孕剂至少持续3个周期。

无排卵性出血如未发生大出血,治疗可周期性口服避孕剂,或用孕激素,如患者仍希望妊娠,则须诱导排卵。

以子宫内膜消融法(endometrial ablation)治疗持续出血的正在增多,主要由于它不是一个大手术,但消融也不是100%有效,因此对多数病例来说,药物治疗仍是一线疗法。少数妇女子宫切除可能也是适选疗法。

## 闭经

### 定义和原因

**闭经**(amenorrhea)是指已有月经的妇女月经停止3个月以上(**继发性闭经**),或年已16岁尚无月经初潮而无论是否已有第二性征的发育(**原发性闭经**)。如生殖流出道完好,子宫无原发性病变,则闭经即为下丘脑-垂体-卵巢轴衰竭征象,不能周期性产生月经所需激素。几种不同的脏器系统疾病,都可引起闭经。青春期前女孩、妊娠期间和哺乳早期以及绝经期后,闭经都是生理现象。除此以外,闭经都是病理性的,应作检查。所谓**服药后闭经**(post-pill amenorrhea)即停服避孕剂后3个月内月经未见恢复,这种提法是不妥的。这样的闭经应像其他任何闭经妇女一样进行检查。同样,月经频次少,周期>40日,或每年行经少于9次,所谓**月经过少**(oligomenorrhea)的妇女,也应像闭经一样进行检查。

### 临床检查

闭经患者即使轻微激素异常,亦可出现明显症状和体征。乳房发育表明已有雌激素作用,腋毛和阴毛的存在,则表明已有雄激素刺激。

要特别注意了解精神紊乱方面的迹象,饮食和运动习惯,生活方式,外界应激(压力),遗传病家族史,生长和发育异常等情况。还要注意关问和检查有无雄激素过多症候,如多毛,颞部脱发,嗓音低沉,肌肉质量增多,阴蒂肥大,性欲增加,以及任何女性化缺失征,如乳房变小、阴道萎缩等。注意有无溢乳(galactorrhea)即非产褥期泌乳现象(第237章)。有关甲状腺和肾上腺功能失常症状的病史也应注意了解。

体检方面应注意:(1)身材大小和体型;(2)体毛多少和分布;(3)乳腺发育与分泌;(4)生殖器。

正常成年女子的臂长与身高相似,而性腺功能减退的妇女,臂长一般比身高约超出5 cm以上。还应注意患者一般外观,是否为成年女性体型。体毛的分布和多少,应结合家族史考虑。多毛症无论涉及范围如何,皆应记录,最好以相片表示。其他男性化征也应注意检查。乳腺发育应按Tanner法评估分级(表250-2)。检查乳腺分泌,应在患者坐位时对乳腺施压。发现任何分泌物,皆应镜检,注意有无完整的圆形脂肪小球(大小不一),乳液中皆有此物,故可提示溢乳。最后,还要注意检查女性生殖器,因为它们对激素环境的感受是极为敏感的。注意阴毛发育的Tanner期(表250-2)。

由于生殖器对雄激素的敏感性,从胚胎早期开始即渐减低,因此任何程度的男性化,都是重要的。胚胎前3个月接触到雄激素的女性,可见阴唇融合,阴蒂肥大,有时还可见到尿道海绵体(第246章)。阴蒂明显增大如无性别含糊的其他病征,而有其他男性化征,说明雄激素刺激剧烈,如无外源性类固醇服用

**表250-2**

**性发育成熟的TANNER分期特征**

| TANNER分期 | 乳腺 | 阴毛 |
|---|---|---|
| 1(未发育) | 无腺组织触及,乳晕无色素沉着;只有乳晕上移 | 无阴毛,只有细短的毫毛 |
| 2 | 有腺组织触及,乳房和乳晕皆增大如小墩样;乳晕直径增大 | 稀疏带色素的长终毛,主要出现在大阴唇 |
| 3 | 继续增长,乳房与乳晕仍未分离,但色素沉着已较发黑,乳晕仍苍白而未成熟;端坐时乳头一般在乳腺组织正中平面或其上 | 阴阜出现暗黑色稀疏而卷曲的粗毛 |
| 4 | 乳晕和乳头在乳房上方形成第二隆起 | 已为成人型,毛多,但只限于阴阜和阴唇 |
| 5(成人型) | 乳晕退居乳房范围内,乳晕腺和腺管发育;乳晕色素加深;端坐时乳头一般位居乳腺正中平面下方;乳腺成熟与大小无关 | 阴毛数量和分布皆为成人型;多数种族的妇女阴毛还向股内侧延伸 |

资料来自:GT:Disorders of the ovary and female reproductive tract. In Wilson JD, Foster DW (eds): Textbook of Endocrinology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p 206; Speroff L, Glass RH, Kase N: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, p 377; and Kustin J, Rebar RW: Menstrual disorders in the adolescent age group. Primary Care 1987;14:139-166.

史，即高度提示分泌雄激素的肿瘤。青春期后女子小阴唇发育，为雌激素影响。应由盆腔检查注意追查生殖道远端明显异常特别是经血外出有无任何受阻迹象。阴道黏膜和子宫颈黏液，对雌激素都是极为敏感的。在性成熟期间，阴道黏膜在雌激素影响下，从分泌物稀薄、量少的鲜红色组织转变为暗灰红色，表面多皱，分泌物稠密而量多。

由病史和体检，即能对闭经的几种不同原因迅速作出鉴别，而无论患者年龄如何（表 250-3）。各种性分化障碍和其他外周性病因，往往由视诊即可明了。生殖道远端梗阻，盆腔检查时即可确定，尽管具体病变还不明显。以后将要讨论的 Tanner 综合征的体征表现，一般可使诊断简便易行。性别鉴定如有任何含糊之处，都表明应作染色体分析，测定 17α-羟孕酮，以排除先天性肾上腺增生。如疑为妊娠和妊娠性滋养层病（gestational trophoblastic disease），确诊可作循环中 hCG 浓度测定。刮宫或子宫内膜炎后发生闭经的人，须考虑宫内粘连（Asherman 综合征）的可能。结核性子宫内膜炎亦可致此症，特别是在年轻妇女中。不作激素测定，可能无法鉴别慢性排卵停止与卵巢衰竭，前者是由于下丘脑－垂体－卵巢功能协调不足，未能产生周期性排卵，而后面这类病例中，卵巢大

**表 250-3**

**闭经原因**

| |
|---|
| **解剖性原因** |
| 妊娠 |
| 各种性分化障碍 |
| 　生殖道远端梗阻（Müller 管发育不良或发育不全） |
| 　性腺发育不全* |
| 　外生殖器属性含糊（男/女性假两性畸形） |
| 子宫粘连（Asherman 综合征） |
| 妊娠滋养层病 |
| **慢性不排卵** |
| 由于 CNS－下丘脑－垂体功能失常 |
| 类固醇反馈失当（如多囊卵巢综合征） |
| 由于甲状腺和肾上腺病 |
| **卵巢"衰竭"** |
| 绝经 |
| 遗传性异常 |
| 躯体和环境因素（如化疗，放射等） |
| 特发性 |

* 性腺发育不全既可看作性别分化障碍也可以是性腺功能"衰竭"。

CNS＝中枢神经系统。

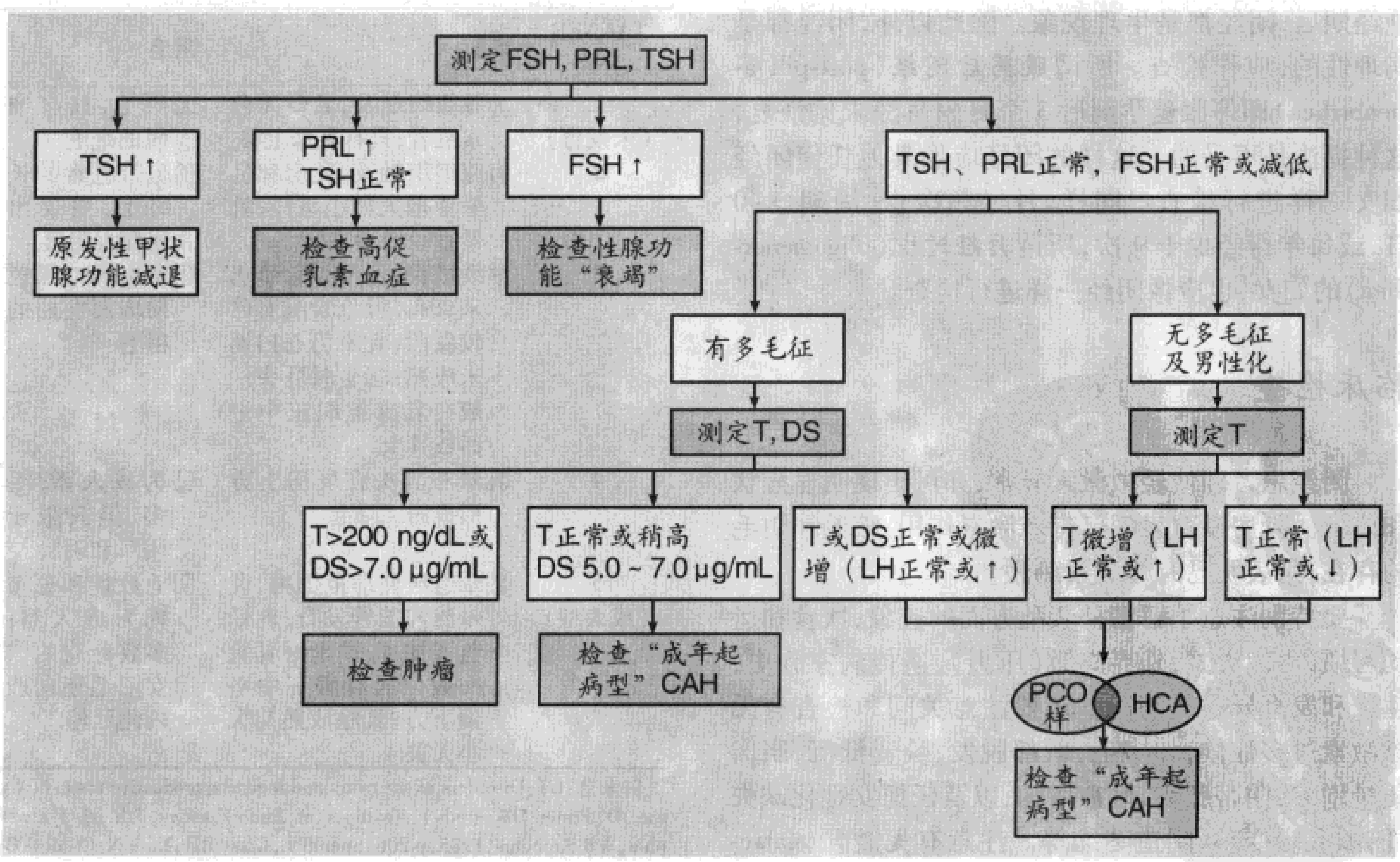



**图 250-9** 闭经的生化检查。这里提出的程序，只能考虑为临床检查的辅助。详见正文。图中 CAH＝先天性肾上腺增生；DS＝脱氢表雄酮硫酸酯；FSH＝卵泡刺激素；HCA＝下丘脑性慢性排卵停止；LH＝黄体生成素；PCO-样＝多囊卵巢样；PRL＝泌乳素；T＝睾酮；TSH＝促甲状腺激素。

多已无卵母细胞。再者,通常都能就闭经原因,形成一些强烈的临床印象。第二性征之有无及完全与否,亦堪关注。体毛过多和溢乳,对闭经的发生机制亦有启示。肾上腺或甲状腺功能失常症候的存在,可能也有重要意义。

有人提出应用一种孕激素,如甲氧孕酮醋酸酯5~10 mg口服5~10日,或孕酮油剂100 mg肌肉注射,检测内源性雌激素水平。但此法测试意义不大,因为卵巢过早衰竭的妇女,几乎半数都会在停用孕激素时发生撤药性出血。

确定流出道是否完好,可口服一种有效雌激素制剂,如结合雌激素,每日2.5 mg,共21日,最后5~10日加服甲氧孕酮醋酸酯。子宫内膜正常者,应发生撤药性出血。另如子宫输卵管造影术和子宫镜检查可能也是诊断Asherman综合征所需的,因为有些病人还会有一些撤药性出血发生。

## 实验室检查

一切闭经和月经稀少的妇女,都应测定FSH、泌乳素(prolactin)和TSH基础水平,以证实临床印象(图250-9)。

TSH水平增高而有时伴有泌乳素的增高,提示原发性甲状腺功能减低,应就此再作深入检查(第237章)。甲状腺功能减低虽常使排卵停止,但闭经则只见于部分患者。月经过多(menorrhagia)和月经过少皆可见到。高度敏感的TSH免疫测定,也能鉴定甲状腺功能亢进,因为病人会出现TSH水平减低。

如果泌乳素浓度增高(一般>20~30 ng/mL),而TSH水平正常(一般<5 μU/mL),应先复查基础状态下泌乳素水平,再作进一步深入检查。因为一些非特异性应激因素、睡眠和食品,也能使泌乳素水平增高。约1/3闭经妇女泌乳素水平是增高的。

FSH水平增高(一般>30~40 mIU/mL)提示卵巢功能衰竭,故应进一步检查。不到30岁开始闭经的妇女,如FSH水平增高,都应作染色体检查。

如泌乳素和TSH浓度皆在正常范围,而FSH水平减低或仍正常,则无论有无多毛及男性化征,测定睾酮总水平可能有助。雄激素过多妇女不一定都有多毛症,因为有些人的毛囊对雄激素是相对不敏感的。睾酮水平(可能还有DHEA-S)轻度增高,提示多囊卵巢(PCO)综合征。但是由于代谢清除率的改变和PCO综合征时存在的SHBG,循环中雄激素总水平偶亦不见增高。因此有些临床家主张测定循环中游离睾酮水平。

**表250-4**

**促性腺激素增多性闭经的分类(TSH>30 mIU/mL)**

**Ⅰ. 绝经期**

**Ⅱ. 遗传改变**
- A. 遗传性生殖细胞减少
- B. 萎缩加速
- C. 性腺发育不全
  1. 有Turner综合征(45,X)表现
  2. 单纯性(46,XX或46,XY)
  3. 混合性
- D. 三体性X,有时伴有染色体嵌合
- E. 伴有肌强直性营养不良
- F. 酶缺陷
  1. 17α-羟化酶缺乏
  2. 半乳糖血症

**Ⅲ. 物理及环境性病因**
- A. 性腺照射
- B. 化疗药物(特别是烷化剂)
- C. 病毒
- D. 手术切除

**Ⅳ. 自身免疫病**
- A. 多腺性,包括卵巢衰竭和各种组合形式出现的甲状腺炎、肾上腺功能不全、甲状旁腺功能不全、糖尿病、重症肌无力、皮肤黏膜念珠菌病、白斑、恶性贫血等
- B. 孤立性卵巢衰竭
- C. 与先天性胸腺发育不全有关
- D. 循环中有促性腺激素抗体

**Ⅴ. 促性腺激素分泌或作用缺陷**
- A. 卵巢阻抗或Savage综合征
- B. 分泌物无生物学活性
- C. α或β亚单位缺陷
- D. FSH受体(FSHR)突变

**Ⅵ. 特发性卵巢过早衰竭**

循环中LH和FSH水平可能有助于PCO综合征与下丘脑-垂体功能失常的鉴别。PCO综合征时LH水平增高,故LH与FSH之比增加。但LH水平也可能与卵泡期正常妇女无异。反之,下丘脑-垂体功能失常时,LH和FSH水平都是正常或稍见减低的。"PCO样"病变与下丘脑-垂体功能失常妇女间,测定结果有一些重合。LH和FSH水平都极低(皆<10 mIU/mL)的闭经妇女,应作放射线蝶鞍检查,以排查垂体及垂体旁肿瘤。任何LH和FSH分泌明显障碍的人,还要作其他垂体功能检查,下文另有详述。多毛及男性化妇女,应检查总睾酮和DHEA-S水平。睾酮水平>200 mg/dL时,应追查产雄激素肿瘤,最可能来自卵巢。DHEA-S水平>7.0 μg/mL时,应检查肾上腺肿

瘤;DHEA-S 水平在 5.0 ~ 7.0 μg/mL 之间时,应检查"成年起病"的先天性肾上腺增生(第 246 章)。

## 促性腺激素增多性闭经

(疑为卵巢衰竭,原发性性腺功能不全)

### 鉴别诊断

出生前后任何时段,都可能发生性腺衰竭,原因甚多(表 250-4)。正常情况下,卵巢于绝经期衰竭,此时实际上已无功能性卵泡存留。但卵母细胞亦可在 40 岁前过早丧失,而使卵巢过早陷于衰竭境地,可能是卵母细胞征集和选择失常所致。因为 FSH 是卵泡发生的主要调节剂,卵巢过早衰竭的原因,可能大多涉及 FSH 的分泌或作用。任何时候卵巢衰竭时,都会由于对下丘脑-垂体单元的雌激素负反馈作用削弱而使循环中促性腺激素水平增高。

#### 遗传异常

几种伴有性腺遗传改变的病理情况,都有促性腺激素水平增高和闭经。所谓**性腺发育不全**(gonadal dysgenesis)是指性腺条索状未分化,而未伴有性腺外异常及性染色体畸形。由于性腺发育不全者胚胎 20 周时卵母细胞数仍正常,而到出生时已近于无,因此本病是卵巢过早衰竭的一种。

**Turner 综合征**时性腺为由纤维性基质构成的条索,主要特征有四:(1)女性表型;(2)性幼稚征;(3)身材矮小;(4)几种异常体征,有时包括蹼颈、耳位低下、多发性色素痣、双重睫毛、颌小、内眦赘皮(epicanthal folds)、盾状胸而乳头过小(microthelia)、第 4 掌骨短、臂外偏角(carrying angle)增大以及某些肾和心血管畸形(最常见的是主动脉缩窄和主动脉瓣狭窄)等。有时可因原因不明性手足淋巴水肿而于出生时诊断。此综合征伴有性染色体数目异常及形态学改变,最常见的是第二性染色体缺失(45,X)。这是人类最常见的单项染色体异常,但是这样的胎儿 95% 以上都已流产,因此新生儿中发生率为1:3000 ~ 5000。染色体断裂和嵌合也常见。46,XX 细胞系正常的嵌合个体,出生后尚有足够数量的卵泡存在,故能诱导青春期发育和排卵,妊娠亦有可能。

**单纯性性腺发育不全**是指性腺虽为条索状,但女性表型正常的个体,患者身材正常,无 Turner 综合征的异常体征。核型 46,XX 或 46,XY。46,XX 缺陷者可以常染色体隐性遗传,10% 伴有神经性耳聋。46,XY 缺陷者可以 X 连锁隐性方式遗传,10% ~ 15% 患者阴蒂肥大;如未切除性腺,约 25% 病例将发生性腺肿瘤。

**三体性 X**(核型 46,XXX)亦可出现过早绝经,但也有很多三体性 X 的个体,生育年龄段大致正常。X 染色体过多细胞系的嵌合个体,绝经亦可提前。X 染

**表 250-5**

**慢性排卵停止的病因**

**Ⅰ. 下丘脑-垂体性慢性排卵停止**
- A. 下丘脑性慢性排卵停止
  1. 精神性
  2. 运动相关性
  3. 膳食、体重减轻、营养不良等相关性
  4. 神经性厌食和贪食症
  5. 假孕
- B. 各种孤立性促性腺激素缺乏(包括 Kallmann 综合征)
- C. 下丘脑-垂体损害
  1. 垂体及垂体旁肿瘤
  2. 空鞍综合征
  3. 手术后
  4. 放射后
  5. 外伤后
  6. 感染后
  7. 梗死后
- D. 特发性垂体功能不全
- E. 下丘脑-垂体功能失常或衰竭及高泌乳素血症(多种病因)
- F. 系统性疾病所致

**Ⅱ. 反馈不当所致慢性排卵停止**(即多囊卵巢综合征)
- A. 腺外性雌激素生成过多(即肥胖)
- B. 涉及性激素结合球蛋白的缓冲失常(包括肝病)
- C. 功能性雄激素过多(肾上腺或卵巢性)
- D. 肿瘤产生雄激素或雌激素
- E. 肿瘤产生绒膜促性腺激素

**Ⅲ. 其他内分泌或代谢紊乱所致慢性排卵停止**
- A. 肾上腺功能亢进
  1. Cushing 综合征
  2. 先天性肾上腺增生(女子假两性畸形)
- B. 甲状腺功能失常
  1. 甲状腺功能亢进
  2. 甲状腺功能不全
- C. 泌乳素或生长激素过多
  1. 下丘脑功能失常
  2. 垂体功能失常(微观和宏观腺瘤)
  3. 药物性
- D. 营养不良

仿 Rebar RW. Chronic anovulation. In Serra GB (ed): The Ovary. New York: Raven Press, 1983, p 217.

色体过多妇女的性腺改变似乎是在卵巢分化后发生的,因此可能还有一些卵巢功能。她们要到较晚年才会发生继发性闭经和卵巢过早衰竭。

## 其他病因

### 物理和环境性病因

辐射和化疗药物,特别是用于各种恶性损害的烷化剂,亦可使卵巢过早衰竭。有些病人虽然经历过长期促性腺激素增多性闭经并有雌激素高度不足症候,仍能恢复排卵和月经周期。腮腺炎偶亦累及卵巢而使卵巢功能衰竭。

### 自身免疫病

各种自身免疫病时可能出现卵巢过早衰竭,最常见的综合征包括肾上腺功能不全、甲状旁腺功能不全、皮肤黏膜念珠菌病合并卵巢衰竭(第244章)。甲状腺炎(thyroiditis)是最常伴随的病变。极少数病例已由循环中检出FSH受体抗体。鉴于这些联系,因此对促性腺激素增多性闭经的青年妇女必须注意排查可能危及生命的其他内分泌病。

### 促性腺激素分泌或作用缺陷

卵巢抵抗(Savage)综合征见于青年闭经妇女,特点是:(1)外周促性腺激素水平增高;(2)卵巢活检卵泡正常(但不成熟);(3)核型46,XX,无嵌合现象;(4)第二性征发育完全;(5)卵巢对人类绝经期或原发性促性腺激素的刺激作用有抗拒性。本综合征患者的卵巢内对促性腺激素作用似有某种阻滞。

至少有一种卵巢功能提前衰竭是FSH受体突变引起的。患者以原发或继发性闭经及FSH水平增高出现,但阴道超声时仍能从卵巢检测到卵泡。已从芬兰家族中鉴定到染色体2P上FSH受体外显子7特异性突变(C566T:丙→缬),但在其他群体中尚未发现这种突变。

## 治疗

促性腺激素增多性闭经和卵巢衰竭病人,无论是否存在雌激素不足和对妊娠有何要求,治疗都是相同的。为证实有卵泡存在而作卵巢活检实无必要,因为每个卵巢都只有很小部分能被取样,而且活检未发现卵泡的病人,也能获得妊娠。雌激素替代疗法则甚必要,以防骨质丧失过快,而患者是可能陷于此境的(第258章)。雌激素应按序给予,以孕激素防止子宫内膜增生。卵巢衰竭的青年妇女,为解除雌激素不足所需投予的雌激素量,可能比绝经后妇女高出一倍。

促性腺激素增多性闭经的妇女,很难妊娠。现在还不清楚,这些妇女何以难致妊娠,但妊娠概率确实不到10%。促性腺激素增多性闭经的青年妇女,最成功治疗是通过激素补偿以模拟正常月经周期和胚胎移植(利用供体卵细胞)。妊娠率比其他妇女的体外受精成功率高,每次周期一般都在30%以上。

# 慢性排卵停止

慢性排卵停止是育龄妇女发生闭经的最常见类型,患者卵巢中仍有卵泡存在,并有功能,故可在适当治疗下诱导或恢复排卵(表250-5)。正确治疗需确定导致排卵停止的原因。有几种类型的排卵停止,病理生理虽仍未详,但多数患者在非特异性诱导排卵的治疗下,是能使排卵停止暂时中止的。重要的是必须了解排卵停止可致闭经,也可能是月经不规律(一般是频次减少)。

## 下丘脑性慢性排卵停止

下丘脑性慢性排卵停止(HCA)是一组临床表现相似的病变。身心应激、运动、膳食、体重减轻、机体组分改变、营养不良、外界因素和其他尚未知因素等,可程度不同地导致排卵停止。30岁以下妇女突然闭经,如下丘脑-垂体-卵巢轴无解剖异常,亦无其他内分泌紊乱,即应想到HCA。患者往往是一些受过教育、从事脑力劳动的妇女,但却常有性心理问题和社会环境创伤的病史。HCA的特征是促性腺激素水平低或正常,而雌激素相对不足。但也有少数患者是以雌激素缺乏症候而来就医的。心理咨询和改变生活方式,特别是从事剧烈运动项目的妇女,可能诱导周期性排卵和月经。希望妊娠的妇女,亦可以枸橼酸氯米芬(clomiphene citrate)诱导排卵(撤药性出血第3日~第5日开始,用药5日,每日50~100 mg)。氯米芬未能收效的妇女,可用外源性纯化或合成促性腺激素,促使卵泡成熟,再以人绒毛膜促性腺激素(hCG)诱导卵泡破裂,或以脉冲方式应用GnRH,亦可收效。

多数医生主张应用外源性类固醇,以防止骨质疏

松。可用疗法如每日口服结合或酯化雌激素(0.625~1.25 mg)、炔雌醇(20 μg)或微粒化雌二醇-17β(1~2 mg),或经皮用雌二醇-17β(0.05~0.10 mg),每月最初12~14日加服甲氧孕酮醋酸酯(5~10 mg)。性事活跃的妇女,亦可以口服避孕剂代替。应用类固醇治疗时,应让病人了解:治疗停止时,可能会有闭经出现。有些医生认为只需定期观察,控制生育可用屏障类避孕法。无论治疗如何,患者皆应充分服钙。性事活跃的HCA妇女,必须避孕,因为这些病变的缺陷常很轻微,任何时候都可能自行解除,尚无月经来潮时即已有排卵发生。

体重明显减轻的闭经妇女,应注意**神经性厌食**(anorexia nervosa)的可能(第232章)。它可能是功能性HCA的最严重类型,也可能是另一独立病种。

**Kallmann综合征**(孤立性促性腺激素缺乏或家族性促性腺激素不足性性腺功能不全〈familial hypogonadotropic hypogonadism〉)是一种家族性病变,特征为促性腺激素缺乏,嗅觉缺失或减低,男子可有色盲(女子色盲较少)。患者或其家族成员还可见到其他中线缺陷(如唇裂、腭裂)。此病以X连锁隐性或仅限男性的常染色体显性遗传,但可有遗传异质性发生。尸检可见嗅球部分或完全未发育,故又称**嗅-生殖发育不全**(olfacto-genital dysplasia)。此症只累及促性腺激素,垂体其他激素的分泌皆仍正常。无嗅觉缺失的孤立性促性腺激素缺乏也可发生。临床特征是性幼稚征和去睾样体型(eunuchoid habitus),但乳房仍可中度发育。循环中LH和FSH水平极低,但几乎都能检出。诱导排卵需用外源性促性腺激素和hCG,或用脉冲式投放GnRH。患者应用雌激素替代疗法,直至病人要求妊娠时止。部分孤立性促性腺激素缺乏可能与功能性HCA难以鉴别。

**垂体功能不全**(hypopituitarism)的诊断可能是一目了然的,也可能相当隐匿需经内分泌检测才能确定(第237章)。临床表现视起病年龄、病因和患者营养状况而异。第二性征未发育或发育至青春期即不再推进,都应想到垂体功能不全问题。要求妊娠的,可在对垂体功能不全施加适当治疗后,以外源性促性腺激素诱导排卵。还需以雌激素替代疗法预防雌激素缺乏症候。

与高泌乳素血症(hyperprolactinemia)相关的**溢乳现象**,无论由何病因所致,几皆伴有下丘脑-垂体功能失常或衰竭所致闭经。很多情况皆可造成泌乳素分泌过多(第237章)。有时闭经-溢乳和高泌乳素血症还可伴有多毛症。肾上腺雄激素DHEA和DHEA-S水平可见增高,有些高泌乳素血症妇女出现PCO型卵巢,原因可能在此。

很多应激性、虚弱性和系统性疾病,亦可使下丘脑-垂体单元不能正常运作,干扰躯体生长和发育。慢性肾衰竭、肝病和糖尿病等就是突出的例证。

## 反馈失当所致慢性排卵停止

PCO综合征可因对下丘脑-垂体单元反馈信号失当而使排卵停止,这是一种异质性病变,临床和生化表现的个体差异很大。患者虽常以闭经、多毛和肥胖出现,但亦可诉述月经不调和经血过多,不一定有多毛征,体重亦可正常。任何原因所致雄激素过多或腺体外雄激素向雌激素转化过多,都能引起PCO综合征的典型改变,包括Cushing综合征、轻度先天性肾上腺增生、肾上腺或卵巢男性化肿瘤、甲状腺功能亢进和减退、肥胖以及未发现其他病因的PCO综合征等,都有可能。

原发性综合征时,月经不调、轻度肥胖和多毛等自青春期即开始出现,以后随着时间的推移,往往还会更为加剧。单是肥胖即可导致PCO样综合征,肥胖需达何程度,才会使排卵停止,个体差异极大。所有这些病人,无论是以原发或继发性闭经还是功能失调性出血前来就诊,雌激素化情况都甚佳。前已提及,LH浓度常增高,而FSH水平则较低而保持不变,但二者亦可都在正常范围,相当于月经周期中卵泡期的水平。循环中雄激素特别是雌激素水平常轻度增高。PCO综合征病因现仍未详,但现有资料提示下丘脑-垂体单元还是完好的,功能紊乱方面,可能涉及胰岛素样生长因子(IGF),如卵巢内IGF-I,致使促性腺激素分泌失常。还有越来越多的证据表明有些PCO妇女存在特异性遗传改变。

诊断目的是排查一切需作确切治疗的病因(如肿瘤)。多毛症检查详第255章。PCO综合征本身为一良性病变,但患者常以多毛而需治疗,要求妊娠者须诱导排卵,还须防止雌激素诱导的子宫内膜增生和癌。虽然尚无理想疗法,但治疗仍须因人制宜,按照病人具体需要给予治疗。还须看到,PCO妇女发生心血管病和糖尿病的风险增加,而其原因可能至少部分是由于雄激素水平都是增高的。此外,很多妇女胆固醇水平增高,至少部分是由于还有其他代谢异常存在。

排卵停止但不想妊娠亦无多毛症的妇女,可间歇性应用孕激素(如甲氧孕酮醋酸酯5~10 mg每月服用10~14日)或口服避孕剂,以减少这些妇女因雌激素失去抗衡而发生子宫内膜癌的风险。凡间歇性应用孕

激素的妇女,如性事活跃,都应注意采取有效措施避孕,因为这些制剂间断服用时是不能抑制排卵的。

现在看来,提高PCO妇女对胰岛素的敏感性,无论是通过生活方式的改变(即运动和膳食调整),还是药物干预,都能使与PCO有关的生殖和代谢异常得到改善。约60%~70%妇女可能恢复排卵。

药物改善PCO妇女胰岛素敏感性方面,迄今应用历史最久,报道资料最多的是双胍类甲福明(metformin),主要作用为抑制肝内葡萄糖异生(gluconeogenesis),也能使外周组织(主要是横纹肌)的胰岛素敏感性提高。PCO妇女应用本品,可使循环中胰岛素和雄激素水平减低,有些妇女还能恢复月经。甲福明日量1500~2000 mg,分次服用,已证明有效。

排卵停止并有多毛症但不拟妊娠的妇女,治疗详第255章。这类妇女如多毛症不重,当以口服避孕剂为一线疗法,以防子宫内膜增生。

对要求妊娠的PCO综合征妇女,首选氯米芬枸橼酸酯以诱导排卵,因为它简便易行,且收效率高,经此处理,妊娠率可达75%~80%。其他可供选用的诱导排卵方法如应用外源性促性腺激素和hCG,脉冲式投放GnRH,剖腹时卵巢楔形切除,以及腹腔镜下激光或电烙破坏卵泡等。真正需要手术治疗的很少,且只限于其他疗法皆已失败,从卵巢大小和雄激素水平看来有发生卵巢肿瘤的可能,而生育又已不是问题(手术后盆腔粘连所致不育风险)的妇女。

有一些病情特重的妇女,特征为高度肥胖,排卵停止,轻度葡萄糖耐受不良,循环中胰岛素水平高并有胰岛素抵抗,黑棘皮病(acanthosis nigricans),高尿酸血症,严重多毛症,循环中雄激素水平明显增高等。这些妇女的卵巢里,**卵泡膜细胞增生**(hyperthecosis of the ovaries),卵巢基质、门和泡膜成分中产雄激素细胞大量增多。有时医师认为卵泡膜细胞增生是另一病种,但实际上也许仍应看作PCO综合征病因范畴的一部分。

## 其他内分泌和代谢紊乱所致慢性排卵停止

肾上腺功能亢进似可因肾上腺雄激素分泌增多引起PCO样综合征而使排卵停止,但也可能还有其他机制。

甲状腺功能亢进与减退,都能引起种种月经紊乱,包括由于雌或雄激素代谢改变引起的子宫功能性出血和闭经。这些代谢改变还可使类固醇反馈失当而使排卵长期停止。

## 卵泡生成障碍

排卵开始前,是无法发现卵泡发生障碍的。据信这类病变是反映卵泡发育的失常。

## 黄体化未破卵泡综合征

未破卵泡黄体化(LUF)综合征(luteinized unruptured follicle syndrome)的特征是虽有一优势卵泡发育,但以后未破裂,也未释出卵子。此症可由超声诊断,或根据腹腔镜检查时卵巢无排卵迹象而作出诊断。据信此症不多见,为散发性,可能不是不孕症的重要原因。无卵释出的月经周期,可由排卵应有迹象的缺失推知,这些迹象如双相基础体温,子宫内膜的分泌性改变,LH高峰正常,黄体期孕酮生成正常等。虽然人们相信有此综合征发生,但证实资料目前还只限于情境性的(虽然有很高提示意义)。

## 黄体期功能失常

黄体期分泌孕酮可能过程缩短(即黄体功能不足〈termed luteal phase insufficiency〉),也可能是分泌量的不足(termed luteal phase inadequacy)。更少见的情况是子宫内膜因无孕酮受体而不能对分泌的孕酮作出回应。据信不育配偶中,约5%是此症所致(由于受精卵不能植入)。黄体期缺陷大多是卵泡期改变所致,特别是促性腺激素的脉冲频率方面。排卵正常的妇女,也偶有黄体期异常发生(每年约有1次)。

黄体期功能失常可见于几种临床情况,如轻度或间歇性高泌乳素血症(任何病因性),剧烈体力运动,21-羟化酶缺乏矫治不足,习惯性流产等。黄体功能失常较易发生在生育年龄的两端以及足月分娩、流产或停服避孕剂后的首次月经周期中。还可见于氯米芬枸橼酸酯或外源性促性腺激素及hCG诱导排卵周期时。

诊断黄体期功能失常,可由子宫内膜活检,或由系列孕酮测定。由两个不同周期的黄体后期所作宫底内膜活检,至少需比预期出血日超出2日(可由以后月经来潮日确定)才能诊断。现在还不清楚,黄体期孕酮绝对浓度需达何水平,孕酮增加时间需持续多

久,才能排除黄体功能失常。但如月经周期 >25 日,一次随机测得的孕酮浓度 >15 ng/mL,则发生黄体功能失常的可能是微乎其微的。

## 治疗

黄体功能失常的治疗尚有争议。如有内在基础缺陷,应予矫治。如果以后的黄体功能决定于此前的卵泡发育,则以氯米芬枸橼酸酯(每日 25 ~100 mg 口服,从周期第 3 ~5 日开始,共 5 日)或 FSH(75 ~300 IU 肌肉注射,周期第 3 ~5 日开始,共 3 ~5 日)调整卵泡发育是合理的。也可以用 hCG(2500 ~5000 IU 肌注,2 ~3 日 1 次,从基础体温改变时开始)或孕酮(每日肌注油剂 12.5 mg,或 25 mg 直肠或阴道栓剂每日 2 次)。溴隐亭能矫治高泌乳素血症所致改变。合成助孕制剂不宜用于黄体期缺陷的矫治,因可能与先天性畸形有关(虽然此说尚未证实)。此外,合成孕激素类还能引起子宫内膜改变。这些药物还没有一种证明能使妊娠概率增加。

# 不育症

**不育症**(infertility)可界定为非意愿性不能怀孕,**绝育**(sterility)则是完全失去生育能力。二者都是可能或未必不能矫治的,特别是对每一对特定配偶而言,不能生育有违人类本能,故可引起愤慨、抑郁和内疚。美国夫妇中,约 10% 因不育而求医问药。

妊娠必须具备以下几项条件:

1. 男子须能产生足够数量的正常而有活力的精子;
2. 男子须能通过开启的管道系统排出精子;
3. 精子须能通过女子未发生阻塞的生殖道;
4. 女方应能排卵并将卵释出;
5. 精子须能使卵受精;
6. 受精卵须能发育并植入已有适当准备的子宫内膜。

不育往往被认为主要是女方的问题,实际上约 40% 病例的不育是男方造成的(表 250-6)。约 1/3 配偶的不育原因不止一种。

**表 250-6**

**不育症病因及其大致发生率(%)**

- **Ⅰ. 男方因素(40%)**
  - A. 精子生成减少
    - 1. 精索静脉曲张
    - 2. 睾丸衰竭
    - 3. 内分泌病
    - 4. 隐睾
    - 5. 应激,抽烟,咖啡因,烟碱,娱乐药
  - B. 管道梗阻
    - 1. 附睾(感染后)
    - 2. 先天性输精管缺失
    - 3. 射精管(感染后)
    - 4. 输精管切除术
  - C. 精子不能送达阴道
    - 1. 射精障碍
    - 2. 尿道下裂
    - 3. 性问题(即阳痿),药物或精神性
  - D. 精液异常
    - 1. 感染
    - 2. 数量不足
    - 3. 黏度失常
  - E. 免疫学因素
    - 1. 精子制动抗体
    - 2. 精子凝集抗体
- **Ⅱ. 女方因素**
  - A. 输卵管病变(20% ~30%)
    - 1. 盆腔炎症性疾病及产褥感染
    - 2. 先天性畸形
    - 3. 子宫内膜异位
    - 4. 过去非生殖系病因性腹膜炎所致
  - B. 闭经和排卵停止(15%)
  - C. 排卵轻微病变(<5%?)
  - D. 子宫颈和子宫因素(10%)
    - 1. 平滑肌瘤和息肉
    - 2. 子宫畸形
    - 3. 子宫内粘连(Asherman 综合征)
    - 4. 子宫颈内膜腺体破坏(手术后或感染后)
  - E. 阴道因素(<5%)
    - 1. 先天性阴道缺失
    - 2. 处女膜闭锁
    - 3. 阴道痉挛
    - 4. 阴道炎
  - F. 免疫学因素(<5%)
    - 1. 精子制动抗体
    - 2. 精子凝集抗体
  - G. 营养和代谢因素(5%)
    - 1. 甲状腺病
    - 2. 糖尿病
    - 3. 严重营养障碍
- **Ⅲ. 特发性或原因不明性(<10%)**

女子生育的高峰年龄是25岁。这个年龄的未产妇,无防护性交至达妊娠的平均时间是5.3月。经产妇达成妊娠的时间更短,平均为2.7月。生育能力与男女年龄、性交频度和夫妇想要怀孕的时间长短等有关。25岁以后,男女生育能力都下降。

诉述不育的夫妇,无论不育时间已有多久,都应进行检查。如果夫妇认为有问题,医生的责任就是通过适当检查,再对检查所见逐一解释,并作预后评估。

检查应由详尽病史和体检开始,双方都应接受检查。因此初诊时夫妇双方都要来。每对夫妇既要共同也要分别问询,因为分开接诊才能获得双方在场时未能获得的信息。

不育症的初步检查一般包括:(1)精液检查;(2)证实排卵,可根据基础体温,月经前6~8日血清孕酮测定,或月经来潮前不到3日的子宫内膜活检;(3)子宫输卵管造影检查女性生殖道。还要测定血清泌乳素和甲状腺激素水平。如以上检查皆正常,应作诊断性腹腔镜检查,输卵管注入染料,因为约30%~50%妇女手术检查时发现有子宫内膜异位和输卵管病。最后根据检查结果进行治疗。

## 诱导排卵

只有在严重病变所致不育皆已排查或治疗后,才能考虑诱导排卵问题,而且只能用于慢性排卵停止的妇女,因为卵巢衰竭的妇女,任何方式诱导排卵都不会收到效果。一般说来,药物是不能改善卵子质量的,因此对规律排卵的妇女,用药并不能提高其妊娠概率。

氯米芬枸橼酸酯(clomiphene citrate)是通常最易诱导排卵的药物。无高泌乳素血症并能释放LH和FSH的人,应用氯米芬。典型氯米芬疗法从第5日开始,继以自发性或诱导性子宫出血。始量每日50 mg,共5日,氯米芬似有抗雌激素作用,并刺激垂体释出促性腺激素,以利卵泡发育。如经初轮治疗未能达成排卵,应将日量增至100 mg。如仍未排卵,可逐步增量,每次增加50 mg,至达每日极量200~250 mg,共5日。最高剂量须持续3~6月,才能认为氯米芬无效。这里提出的药量和用药时间,都比厂家建议大,但与已发表的病例资料是符合的。

氯米芬疗法每个疗程最后一天给药后5~12日(平均7日)即可出现排卵性LH高潮。建议求治夫妇在此期间隔日同房一次。确定排卵可监测基础体温改变,但最好是在服用末剂氯米芬后约14日测定血清孕酮。此外,在治疗末日约3周后,应来月经。如治疗4周内未见血,且血清hCG证实并未妊娠,可用孕激素诱导撤药性出血。检测尿中LH高潮亦有助于排卵时间的确定(现有几种试剂发售,可选用一种测定)。

有些医生在氯米芬治疗结束后7日,肌注hCG 5 000~10 000 IU共7日,促使排卵,但此法处理,并未证实可使疗效增加。不过应用hCG意在确定排卵时间,对适选夫妇也有助益。预计hCG用后约36小时,发生排卵。

适选病例中,约70%~80%能达到排卵,约40%~50%病例可望由此受孕。每次排卵周期中,预期约15%可获妊娠。多胎妊娠率8%,几皆为双胎。先天性畸形发生率并未增加。

氯米芬副作用不常见,很少是严重性的。最严重的如血管舒缩性潮红(10%)、腹部不适(5%)、乳房压痛(2%)、恶心呕吐(2%)、视觉症状(1.5%)、头痛(1%)等。卵巢增大有之,但不多见(5%)。近来对氯米芬可使卵巢上皮癌发生风险增加一事颇为关注,现在大量证据都表明氯米芬并未使这种风险增加,这方面的研究现仍进行中。

雄激素过多妇女由于肾上腺因素未能对氯米芬作出排卵反应的妇女,睡前加服地塞米松(dexamethasone)0.5 mg,以减少夜间ACTH分泌,可能有助。其他氯米芬治疗未能收效的病例,一般皆须外源性促性腺激素和hCG,也可能是脉冲性GnRH,以诱导排卵。

溴隐亭和卡麦角林(cabergoline)是两种多巴胺激动剂,对高泌乳素血症妇女,有诱导排卵作用。一旦证实妊娠,即应停药。高泌乳素血症和溢乳妇女,约80%可以收到排卵行经和妊娠效果。垂体有分泌泌乳素肿瘤的妇女,大多数在妊娠期间皆无症状。无论微观还是宏观肿瘤的病人,很少会在妊娠期间发生与肿瘤有关的问题,而影响到母亲或胎儿。因此妊娠期间的监护也只限于关问患者是否有视觉症状和头痛发生。任何发生可疑症状的病例,应作正规视野和CT或MRI检查。经多巴胺激动剂治疗后,症状一般都会消失。尚未发现多巴胺激动剂对妊娠及胎儿有何不良反应。

现在已有几种提纯或生化合成的促性腺激素制剂,可用于诱导排卵。合成制剂全为FSH,而提纯的制品大多还含有一些LH。一般每支含促性腺激素75 U。促性腺激素缺乏的人,需要含有一些LH成分的制剂。外源性促性腺激素一般用量是2~4支,共5~12日,促使卵泡发育,可由超声和血清或尿$E_2$浓

度进行监测；当卵泡已明显成熟时，可以hCG 5 000～10 000 IU，一次性肌肉注射。如有3个以上卵泡一起成熟，就不再用hCG。现在对年龄较大的妇女和对外源性促性腺激素反应不佳的妇女，在以外源性促性腺激素治疗前，先以GnRH类似物抑制内源性卵泡作用，并持续到应用hCG时。应用类似物时，外源性促性腺激素须用较大剂量。采用这种联合疗法，成功率似稍见增加。GnRH类似物还已试验性用于诱导内源性LH高峰。

由于费用及并发症发生率都高，因此应先作全面检查，排除其他病因不孕后，再启用外源性促性腺激素和hCG。几乎100%病例都能诱导排卵，但能达到妊娠的只有50%～70%。外源性促性腺激素和hCG治疗，发生先天性畸形的风险并不增高。倒是人们对外源性促性腺激素可能使卵巢发生上皮癌的风险增加一事，不无忧虑，但这种可能性并未得到更多资料的支持。

外源性促性腺激素、hCG的多胎妊娠率，可达30%，三胎以上约5%。主要副作用是对卵巢刺激过度，可能危及生命。这种由治疗诱导的综合征时，卵巢明显增大，可见多个卵泡囊肿、基质水肿和多个黄体。由于液体由血管向腹腔转移，故血容量不足，血液浓缩。腹水发生原因不详。治疗为姑息性，但需注意监测液体和电解质状态。盆腔检查则不应进行，以防卵巢破裂。刺激过度一般约经7日而缓渐消失。

GnRH静脉注射或皮下注射（收效较差）5～20 μg 60～120分钟1次，亦可用于垂体正常妇女，诱导排卵。此法治疗，对下丘脑性慢性排卵停止妇女最为有效，排卵后，可以hCG支持黄体，剂量为1500 IU肌肉注射，3日1次，共3～4次。GnRH的优点是发生刺激过度的情况极为罕见。但报道的妊娠率并不比外源性促性腺激素和hCG高。再者，治疗需用输注泵，有些病人亦难以耐受。美国市场上已无供此应用的GnRH发售。

氯米芬枸橼酸酯或外源性促性腺激素加宫内授精（intrauterine insemination）在原因不明性不育妇女中应用渐多，目的是促使几个卵母细胞能被排出，但发生多胎（有时为高阶性）妊娠的风险明显。目前还没有证据表明此法能使更多夫妇的怀孕概率比自动怀孕高，但达成妊娠的时间似要少些。

## 性功能和性功能失常

性反应虽然是从青春期后开始，但却可持续妇女终生。性反应通常可分为四期：兴奋，平台，高潮，恢复。

性唤起和兴奋时，血管充血，肌张力不断增加，主要在生殖器，女性即表现为阴道的润滑，这是由于阴道有液体渗出所致。性兴奋是由任何一种心理或躯体性性刺激激起的，需再经强化，才能到达高潮。在持续刺激下兴奋期强度增加，进入平台期（plateao phase），在此期间，性热情一直处于高亢状态。平台期长短不一，但可由此期进入情欲高潮（orgasm）。高潮期常很短，特征是从血管充血和肌紧张状态的迅速解除。高潮释放即性欲极期（climax），因为此时身心快感都已达到顶峰，并有满足感。女性达到高潮时，有大量分泌物和液体涌出。此时妇女虽能恢复并困倦思睡，但也有很多妇女对性刺激仍能作出回应，再次进入平台反应和情欲高潮。

以上各期伴有典型生殖器和生殖器外反应。雌激素可使性反应增强，但雌激素缺乏的妇女也能作出反应。这些反应发生在乳房和阴部时，每次反应周期都不尽同。有些妇女的兴奋很快由平台进入高潮。并在高潮暴发时，发出叫声和不由自主的盆腔横纹肌收缩。有些妇女的反应过程发生较慢，能控制其强度，持续时间也较长。少数妇女从未有过高潮，但很多妇女是间歇性高潮缺失。

可以达到高潮释放的躯体感觉灶区不一，可能包括对乳房、阴道、阴蒂等处的刺激。性交在精神方面，可能是对当前性伴或性行为的关注，也可能是对其他性经历和人士的臆想。性高潮的生理强度虽不尽同，但更重要的是精神上的满足。无论男女，虽无高潮也能达到满足。

妇女可因正常性唤起或性高潮方面的障碍而来就医。这样的性功能障碍，可能是器质性也可能是功能性原因。

各种累及神经功能的疾病，包括糖尿病、多发性硬化等，都能影响性要求。盆腔局部病变如子宫内膜异位和阴道炎，也可因性交疼痛或困难（dyspareunia）而拒绝房事。雌激素缺乏所致阴道萎缩和性交困难或疼痛，是性功能失常的较常见原因。体质虚弱的系统性疾病（如恶性损害）也能间接影响性功能。

多数病例的性功能失常病因都是精神性的。如阴道痉挛（vaginismus）时阴道入口周围肌痉挛可使性交困难或疼痛。臆想或实际有过的创伤性性经历，可以形成条件反射。各种不良感觉，如乱伦、遭受强暴的罪孽感，子宫或乳腺切除产生的不足感，以及抑郁和焦虑等，都可使性唤起受到压制。未能达到情欲高

潮,也可视为性功能失常,如果患者以此而深感沮丧或不满足的话。

治疗性功能障碍,最好是排除功能性病因,并为患者(常与其性伴侣一起)提供必要的心理咨询。很多精神性性功能障碍的妇女,经过行为调整的治疗,都能收到效果。

## 推荐阅读


Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Diagnosis and management of unexplained infertility: An update. Arch Gynecol Obstet, 2003, 267: 177 - 188.
原因不明性不育的诊断和处理综述。

Bain C, Cooper KG, Parkin DE. Microwave endomitrial ablation versus endometrial resection: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol, 2002, 99: 983 - 987.
作者等的随机对照研究证明:子宫内膜微波消融与切除二者疗效是相等的。

Barbieri RL. Endometriosis. In Becker KL(ed): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2001, pp 972 - 976.
专著:《内分泌学和代谢原理与临床》第3版中,有关子宫内膜异位症的论述。

Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol, 2003, 101: 785 - 793.
甲福明提高胰岛素敏感性,治疗多囊卵巢综合征的综述。

Basson R. The female sexual response: A different model. J Sex Marital Ther, 2000, 26: 51 - 63.
介绍为女子性反应提出的另一种模型。

Basson R, Berman J, Burnett A, et al. Report of the international consensus developmental conference on female sexual dysfunction: Definitions and classifications. J Urol, 2000, 163: 888 - 893.
报道一次国际会议上讨论和明确的女子性功能失常的定义和分类。

Erickson GF. Ovarian androgen biosynthesis: Endocrine regulation. In Azziz R, Nestler JE, Dewailly D(eds): Androgen Excess Disorders in Women. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, pp 3 - 11.
专著:《雄激素过多症与妇女》中有关卵巢中雄激素生物合成及其内分泌调节的论述。

Erickson GF, Shimasaki S. A summary of the cellular basis of ovary androgen production. Fertil Steril, 2001, 76: 943 - 949.
卵巢生物合成雄激素的细胞基础。

Grady-Weliky TA. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder. N Engl J Med, 2003, 348: 433 - 438.
经前烦躁症的病理生理、诊断和治疗综述。

Harborne L, Fleming R, Lyall H, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. Lancet, 2003, 361: 1894 - 1901.
甲福明已广泛用于多囊卵巢综合征的治疗,但支持这样做的证据仍不多。

Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, et al. A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstraual dysphoric disorder. J Psychosom Obster Gynaecol, 2002, 23: 193 - 199.
作者等的随机比较试验证明:认知行为疗法和氟西汀治疗经前烦躁症同样有效,但二者合用并未使疗效提高。

Nugent D, Watson AJ, Killick SR, et al. A randomized controlled trial of tubal flushing with lipiodol for unexplained infertility. Fertil Steril, 2002, 77: 173 - 175.
作者等的随机对照研究证明:输卵管以碘油(力派道)冲洗一次,即可使原因不明性不育症夫妇的妊娠率明显提高。

Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, et al. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: A prospective, double-blind, placebo-controlled trial. Fertil Steril, 2002, 78: 1001 - 1004.
作者等的前瞻性双盲和安慰剂对照试验证明:地塞米松+氯米芬治疗对后者耐药而脱氢表雄酮硫酸酯水平正常的多囊卵巢综合征有效,故建议应把此疗法放在促性腺激素治疗和手术治疗之前。

Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Psychoneuroendocrinology, 2003, 28(Suppl 3): 39 - 53.
经前综合征和经前烦躁症的治疗综述。

Sch CS, Sonntag B, Erickson GF. A novel analysis of the life of the ovary from embryogenesis through menopause. Rev Endocr Metab Disord, 2002, 3: 5 - 12.
本文说明卵巢功能从胚胎发生起,终生都在演化中。

Surrey ES, Schoolcraft WB. Management of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am, 2003, 30:193 – 208.
治疗子宫内膜异位症相关的不育,必须强调因人制宜的原则。

Timmreck LS, Reindollar RH. Contemporary issues in primary amemorrhea. Obstet Gynecol Clin North Am, 2003, 30:287 – 302.
当前原发性闭经的最常见原因仍然是卵巢功能衰竭,先天性子宫和阴道缺失,GnRH 缺乏,体质性青春发育推迟等。

Weigert M, Krischker U, Pohl M, et al. Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: A prospective, randomized study. Fertil Steril, 2002, 78:34 – 39.
前瞻性随机研究证明:氯米芬 + 重组 FSH + 重组 LH,妊娠率与 GnRH 激动剂相当,但因促性腺激素剂量较小,对监护的要求较低,发生卵巢刺激过度的风险也较小。

Williams C, Giannopoulos T, Sherriff EA. ACP best practice no 170. Investigation of infertility with the emphasis on laboratory testing and with reference to radiological imaging. J Clin Pathol, 2003, 56:261 – 267.
实验室检查及影像技术在不育症诊断与治疗中的应用。

Zapantis G, Santoro N. The menopausal transition: Characteristics and management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2003, 17:33 – 52.
晚期育龄妇女绝经前生理特征和出血性病变的处理。

(王贤才,郭聚甫译;王小磊,曾汉英,杨婷 校)

# 第251章
# 避　孕

Daniel R. Mishell, Jr

## 避孕的应用和效果

可逆性避孕(reversible contraception)即暂时防止生育,包括除绝育以外的所有避孕方法。绝育(sterilization)应认为是永久性的,尽管手术修复的可能性也是存在的。各种避孕方法互有利弊。接受避孕咨询时,应将这些利弊充分说明,让她选择最中意的方法,不致因过早废弃而致不必要的妊娠。

1995年美国进入生育年龄(15～44岁)的妇女在6000万以上,其中约3900万人(65%)采用某种方法避孕。其余约5%已绝育(已作子宫切除),9%已孕或试图妊娠,11%从无性活动,6%近期无性活动。只有5%是性事活跃而未采取避孕方法的。

1995年美国最常用的避孕方法是女性绝育和口服避孕剂(OC),各约1000万人。其次是男用避孕套(condom),再次是男性绝育(表251-1)。约100万妇女注射孕激素(progestin),但是两种最有效可逆性避孕法宫内避孕器(intrauterine device;IUD)和孕激素植入,使用者不到100万妇女。1982年以来,隔膜(diaphragm)和IUD的应用大为减少,而阴茎套的使用则在不断增加。约80%育龄妇女在某段时间应用OC。

虽然自1982年以来,美国妇女采用避孕方法的人数正在增多,但仍有半数以上妊娠是不想要的。1994年美国发生的630万妊娠中,310万是不想要的,其中以择期流产结束妊娠的140万人。这些不想妊娠的妇女中,50%反映怀孕这月用过某种避孕法。

所谓**方法有效率**(method effectiveness)和**使用有效率**(use effectiveness)(即**方法失败**〈method failure〉和**病人失败**〈patient failure〉),是过去用来表示正确或不正确使用某种避孕法时的怀孕率。现在已改为**普通使用**(typical use)和**完善使用**(perfect use)。性交时使用的避孕方法,在使用第1年的失败率约5%以上,而OC、植入、注射、IUD和绝育法普通使用的失败率在3%以下(表251-1)。使用长效方法的累积失败率低。孕激素植入使用5年的妊娠率为1.1%,而铜T380 IUD使用10年的妊娠率为2.2%。各种输卵管绝育术的累积失败率,术后最初5年是1.31%,10年后为1.85%;电灼处理妊娠率最高,节段性切除处理妊娠率最低。使用这些长效方法避孕的妇女意外怀孕时,发生异位妊娠的概率高:输卵管绝育时约30%,植入失败时为25%,铜质IUD失败时为5%。

## 杀精子剂和障壁法

一切杀精子剂都含有一种表面活性剂壬苯醇醚9(nonoxynol 9),精子接触此物即被固定或杀死。它们也能形成机械性障壁,但需在每次性交前置入阴道。使用杀精子剂而意外妊娠的妇女,所生子女的出生缺陷不致增多。

使用隔膜避孕,须由基层保健人员妥为配置。应选用既不引起不适也不使阴道受压过度的最大号隔膜。隔膜在阴道内不能留置24小时以上,因可能造成阴道上皮溃疡。使用隔膜,可使尿路感染风险增加。

宫颈帽(cervical cap)是包在宫颈周围的帽形塑料或橡胶制品,可以留置的时间比隔膜长,使用时也较舒适。现有不同型号和大小的宫颈帽,须由医生按宫颈情况配置。但宫颈帽在宫颈留置的时间,也不能超过48小时,使用前,帽内侧须涂布杀精子剂。

有多个性伴者应鼓励男方使用避孕套,因为这是预防性传播疾病的最有效方法。

女用避孕套为一配置疏松、预作滑润的软鞘,有两个柔韧聚乌拉坦环(polyurethane rings),性交开始前放入,射精后留置时间比男用避孕套长。由于女用

**表 251-1**

**普通使用和完善使用第 1 年有过避孕失败经历的妇女百分数**

| 方法 | 使用第 1 年有过意外妊娠的妇女% | |
|---|---|---|
| | 普通使用 | 完善使用 |
| 机遇性 | 85 | 85 |
| 杀精子剂 | 26 | 6 |
| 周期性禁止房事 | 25 | |
| 按日历 | | 9 |
| 排卵法 | | 3 |
| 体温感受 | | 2 |
| 排卵后 | | 1 |
| 体外排精 | 19 | 4 |
| 子宫帽 | | |
| 已产妇 | 40 | 26 |
| 未产妇 | 20 | 9 |
| 隔膜 | 20 | 6 |
| 避孕套 | | |
| 女 | 21 | 5 |
| 男 | 14 | 3 |
| 口服药 | 5 | |
| 只含孕激素 | | 0.5 |
| 联合 | | 0.1 |
| IUD | | |
| 孕酮 T | 2.0 | 1.5 |
| 铜 T380A | 0.8 | 0.6 |
| Depo-Provera① | 0.3 | 0.3 |
| Norplant 及 Norplant 2② | 0.05 | 0.05 |
| 女性绝育 | 0.5 | 0.5 |
| 男性绝育 | 0.15 | 0.10 |

① 甲羟孕酮制品。
② D-甲炔诺酮制品。
由 Hatcher RA. Contraceptive Technology, 17th ed. New York: Ardent Media, 1998.

避孕套覆盖外生殖器，故能防止生殖器疱疹的传播。又因聚乌拉坦比男子避孕套所用乳胶牢靠，故发生破损的较少。聚乌拉坦能阻止病毒通过，故应能减低感染人类免疫缺陷病毒（HIV）的风险。

## 口服类固醇避孕剂

口服避孕剂（OC）有 3 大类：固定剂量联合配方，联合性，每日孕激素。联合制剂是应用最广也是功效最高的，为既含孕激素又有雌激素的片剂，持续应用 3 周。此后 7 日不用类固醇（但有一种单以雌激素再用 5 日），以后活性联合制剂再用 3 周。停服类固醇后 1～3 日，子宫内膜常开始脱落，即撤药性出血，一般持续 3～4 日。口服避孕剂时，每个周期子宫平均失血约 25 mL，少于排卵周期时的平均 35 mL。

所有制剂都用合成类固醇。合成孕激素有两大类：19-去甲睾酮（19-nortestosterone）衍生物（用于 OC）和 17α-乙酰氧基孕酮（17α-acetoxyprogesterone）（孕烷〈pregnanes〉）衍生物。孕烷结构虽与孕酮相似，但未用于 OC。

用于 OC 的 19-去甲睾酮（“诺龙”）孕激素有两大类，即雌烷（estranes）和甾烷（gonanes），二者都有雄激素作用。现在几种 OC 中所用雌烷是醋炔诺酮（norethindrone acetate）和双醋炔诺醇（ethynodiol diacetate）。甾烷单位重量的助孕作用比雌烷大，因此在 OC 配方中用量比孕激素小，甾烷的母本化合物是消旋炔诺孕酮（*DL*-norgestrel），但只有左旋异构体有生物学活性。用于 OC 的甾烷既有炔诺孕酮也有左旋炔诺孕酮，还有 3 种雄激素作用较弱的左旋炔诺孕酮：去氧孕烯（desogestrel），肟炔诺酯（18-甲基肟炔诺酯）（norgestimate）和孕二烯酮（gestodene）。还有一种结构与螺内酯（spironolactone）相似的孕激素，也已用作 OC。这种孕激素名为屈螺酮（drospirenone），有一些利尿和助孕作用，但无雄激素作用。

雌－孕激素联合制剂是最有效的 OC 配方，因为这类制品都能对中期促性腺激素高潮施加有效抑制，从而防止排卵的发生。只含孕激素的制剂，孕激素含量小于联合制剂，即使每日服用，也不能持续抑制排卵。两种制剂都作用于宫颈黏液和输卵管运动，干扰精子转运。孕激素还能改变子宫内膜，干扰受精卵植入。为使联合制剂的避孕作用发挥无误，很重要的一点是停药时间不要超过 7 日。在停服类固醇期间，最好给予一种安慰剂或铁剂。

## 代谢作用

OC 制剂中的合成类固醇，除有避孕作用外，还有很多代谢作用。可以由此引起一些较常见但不很严重的副作用，也能发生一些罕见的严重并发症。这些作用的大小，直接与制剂中类固醇剂量与效能相关。雌激素成分引起的最常见症状是恶心、乳腺压痛和液体潴留。孕激素还能减少皮脂（sebum）的生成，因此有痤疮的妇女应选用孕激素－雌激素之比低的制品。非预期性（“突破性”）出血一般是由于雌激素含量不足、孕激素过多或二者兼具发生的。这种情况在雌激素含量 20 μg 的制品中比含量为 30～35 μg 时更为常见，并以吸烟妇女发生较多。

OC 中所用合成雌激素，可使肝内几种蛋白的产生增多。孕激素除可使性激素结合球蛋白水平减低

**表 251-2**

**1982—1995 年美国 15～44 岁男女对现行避孕方法的选择和人数(百万人中)**

| 方法 | 1882 | | 1988 | | 1995 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | % | 人数 | % | 人数 | % | 人数 |
| 绝育 | 34.1 | 10 295 | 39.2 | 13 686 | 38.6 | 14 942 |
| 女 | 23.2 | 6 998 | 27.5 | 9 614 | 27.7 | 10 727 |
| 男 | 10.9 | 3 298 | 11.7 | 4 069 | 10.9 | 4 215 |
| 口服药 | 28.0 | 8 431 | 30.7 | 10 734 | 26.9 | 10 410 |
| 植人 | — | — | — | — | 1.3 | 515 |
| 注射 | — | — | — | — | 3.0 | 1 146 |
| IUD | 7.1 | 2 153 | 2.0 | 703 | 0.8 | 310 |
| 隔膜 | 8.1 | 2 436 | 5.7 | 2 000 | 1.9 | 720 |
| 男用避孕套 | 12.0 | 3 608 | 14.6 | 5 093 | 20.4 | 7 889 |
| 泡沫 | 2.4 | 711 | 1.1 | 371 | 0.4 | 161 |
| 定期禁欲 | 3.9 | 1 166 | 2.3 | 806 | 2.3 | 883 |
| 体外排精 | 2.0 | 588 | 2.2 | 778 | 3.0 | 1 178 |
| 其他* | 2.5 | 754 | 2.1 | 733 | 1.3 | 508 |
| 总计 | 100.0 | 30 142 | 100.0 | 34 912 | 100.0 | 38 663 |
| 样本数 | — | 4 242 | — | 5 176 | — | 7 145 |

* 其他指灌洗、海绵塞、胶冻或乳胶单用及其他方法。

由 Piccinini LJ, Mosher WD. Trends in contraception use in the United States 1982－1995. Fam Plan Perspect, 30 (1): 4－10 and 46, 1998. 获准引用。

外，不影响蛋白合成。炔雌醇所致几种蛋白的增加，如Ⅴ、Ⅷ、Ⅹ因子、纤维蛋白原等、能促使血栓形成，而血管紧张素原(angiotensinogen)水平增加可使一些服药者血压增高。因此一切服用 OC 者都应监测血压，如发生有临床意义的血压增高，应予停用。OC 服用者静脉和动脉血栓形成发生率，都与雌激素含量直接相关。小剂量 OC 所致凝血参数改变大多极小或不致发生。

OC 对葡萄糖代谢的影响，直接与孕激素剂量、效能和类型相关。虽然孕激素含量大的制剂，能引起外周性胰岛素抵抗，但现在用的孕激素含量小的制剂，葡萄糖负荷后，葡萄糖、胰岛素及升血糖素水平皆无明显改变。有妊娠糖尿病史的妇女服用 OC，发生糖尿病的风险并不比对照组高。现在和过去服用 OC 的妇女，发生 2 型糖尿病的风险也不比年龄相当的对照组高。

OC 中雌激素成分可使高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)增高，低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)减低，总胆固醇和甘油三酯水平增加。孕激素成分则可使 HDL 水平减低，LDL 水平增高，总胆固醇和甘油三酯水平减低。孕激素含量高的制品，虽对脂类有不良效应，但由于雌激素对血管壁的直接有利作用，因此服药者发生心血管的风险不致增加。较新联合制品中，有雄激素活性的孕激素类含量较少，对脂类作用更好。

## 并发症和危险因素

服用 OC 者动、静脉心血管病发生率增加的原因是血栓形成而非动脉硬化。生育年龄妇女静脉血栓形成和栓塞的基底发生率是每年 10 000 妇女中约 0.8 例，而服用炔雌醇含量 30 或 35 μg 的 OC 制品的妇女中，约为 10 000 妇女每年 3 例，即约为基底发生率的 4 倍，但只相当于与妊娠相关的发生率(每 10000 妇女每年中约 6 例)的一半。虽然服用炔雌醇含量 50 μg 的 OC 妇女，发生静脉血栓形成和栓塞风险，比含量为 30～35 μg 的 OC 制剂为高，但迄今研究都证明：炔雌醇含量 20 μg 的 OC 制品，发生静脉血栓形成和栓塞的风险，与炔雌醇含量为 30～35 μg 的 OC 制品相似。但如有遗传性凝血障碍，风险即可增长数倍。由于有活化蛋白 C 抵抗的妇女，因服用 OC 而发生静脉血栓形成的，每 300 人中只有 1 人，因此不主张在开始服用 OC 前先作凝血缺陷筛检，除非那位妇女有血栓形成性病变的个人史或 strong 家族史。

吸烟者服用大剂量 OC，发生心肌梗死的风险明显增加。因此 35 岁以上吸烟或其他形式烟碱的妇女，不应开予联合型 OC。近来的流行病学研究证明：不吸烟也无高血压的妇女，服用小剂量 OC，无论心肌梗死还是出血性或血栓形成性卒中发生率皆无明显增加。

停止避孕约 2 年后，服用 OC 者生育力的恢复略

低于使用障壁法者。但OC不会造成永久性不育,也不会对妊娠造成不良影响。妊娠期间意外服用OC,亦无致畸作用。

在当前使用OC的青年妇女中,发生乳腺癌的风险约增加25%。但它与雌激素的剂量和服用时间长短无关,因此**不可能是由OC引起乳腺癌的**。而且从很年轻时就开始服用OC,生育第1胎前服用OC,以及有乳腺癌家族史的妇女服用OC,乳腺癌发生风险也都无明显增加(第204章)。近来一项在35~64岁妇女中所作研究证明:现在和过去用过OC的人,乳腺癌发生风险皆无明显增加。

有关侵袭性宫颈癌和宫颈原位癌发生风险与OC关系的流行病学资料,还不一致,但是大多数有充分对照的研究都证明:服用OC并未使宫颈原位癌的风险发生改变。但是服用OC与报道的宫颈腺癌发生风险增高可能存在因果关系。服用OC者每年应作一次宫颈细胞学筛查(第205章)。

有几项研究证明:服用OC对子宫内膜癌有保护性防范作用。这种发病风险的减低,停服OC后还能持续多年。服用OC至少1年的妇女,40~65岁时发生子宫内膜癌的风险比未服药者减低50%。保护作用与服用时间长短有关:服药1年,减低20%;服用4年,减低60%。

OC可使卵巢上皮癌和低度恶性肿瘤的发生风险减低,减低幅度与OC使用时间长短直接相关,服用4年,减低约40%;服用12年减低60%。停服OC后,这种保护作用至少还能延续20年。像子宫内膜癌一样,保护作用也只限于分娩次数少(≤4)的妇女,而她们是发生此型癌症风险最大的人。近来已有研究报告指出OC可使结肠直肠癌发生风险减低约20%。

长期大量服用含美雌醇OC的妇女,偶有良性肝细胞腺瘤发生,但服用炔雌醇OC者,此瘤发生未见增加。肝癌发生风险增多,与OC无关;恶性黑色素瘤和垂体分泌泌乳素腺瘤发生风险增加亦与OC无关。

大多数育龄妇女,都可开予OC。绝对禁忌证是血管病史,包括累及血管系统的系统性疾病,如红斑狼疮、糖尿病合并视网膜病变或肾病。35岁以上抽烟妇女和高血压尚未控制的妇女,OC也应禁忌;有乳腺癌或子宫内膜癌个人史以及妊娠期肝内胆汁淤积性黄疸史者,也应禁用。妊娠和病因尚未明确的子宫出血,亦须禁忌。心功能不良者不应服用OC,因为液体潴留可能引起充血性心力衰竭。但是并无证据表明无症状二尖瓣脱垂者不能服用OC。活动性肝病的妇女,不应服用OC。但已由肝病(如病毒性肝炎)恢复,肝功能检查都已恢复正常的妇女,可以安全服用OC。服用OC的相对禁忌证有经典性(但非普通性)偏头痛、病因不明性闭经和抑郁症。服用OC也不像过去认为的那样会使垂体分泌泌乳素的微腺瘤增大或使功能性泌乳素瘤恶化(第237章)。

## 治疗和监护

对服用OC并无禁忌证的健康妇女,使用前无需为此而先作任何实验室检查(包括宫颈细胞学检查),除非是用于常规保健。常规动用实验室检查并无必要,除非是有糖尿病家族史或青年时期即有动脉血管病的妇女,如此应作空腹血糖及血脂测定。初服OC 3个周期后,应收集无导向病史(non-directed history),并测定血压。这次接诊后,每年会见1次,会见时再次收集无导向病史,测定血压和体重,体检须包括乳腺、腹部、盆腔及宫颈细胞学检查等内容。除5年1次的常规胆固醇筛检外,无心血管危险因素的妇女,即使年逾35岁,也无需测定血脂。但有肝病史的妇女,应先作肝功能检查,肯定正常后,再启用OC。除非要求妊娠,不应停用OC。间歇性停用亦无必要,以免意外妊娠。

虽然合成性类固醇可因竞争底物的作用而使某些药物如安替比林(phenazone)、哌替啶(度冷丁)(meperidine)的生物转化(biotransformation)放慢,但这种干扰并无重要临床意义。服用OC并未发现能抑制其他药物的作用。倒是有些药物可能对OC作用发生干扰,如通过对肝酶的诱导作用,使类固醇转化为极性更强而生物学活性较差的代谢物;这些药物如巴比妥盐、磺胺药、环磷酰胺、灰黄霉素、利福平等。服用利福平的妇女,OC避孕失败的发生率甚高,故二者不应同时服用,系统应用灰黄霉素也是如此。尚无可靠证据表明其他抗生素、镇痛剂及巴比妥盐能抑制OC作用。含圣约翰草①的制剂,可使避孕效能减低,引起突破性出血。服用抗癫痫药物的妇女,应选用雌激素含量50 μg的制剂,因为很多抗癫痫药都能使炔雌醇水平减低,导致突破性出血,而使过早停服OC。无禁忌证妇女,从维护她们自身很多利益出发,包括减少子宫内膜和卵巢癌风险,诱导周期性子宫出血等,都应鼓励她们坚持服用OC直至进入绝经期。

---

①St John wort,指贯叶连翘提取物(金丝桃素)。连翘也是常用中药。

——校者

## 经皮和经阴道应用的类固醇避孕剂

除口服途径外,又有两种避孕类固醇使用方法经有关部门批准进入美国市场,一种是皮肤贴剂,贴敷面积约 20 $cm^2$,每日向体循环发送孕激素诺孕明(norelgestromin)(诺孕酯〈norgestimate〉的活性代谢物)150 μg 及炔雌醇(ethinyl estradiol)20 μg,持续 7 日。此后即可揭去贴剂,再在另一皮区重贴一剂。贴覆期间,类固醇以稳定速度吸收入血,两种类固醇的血水平保持极为稳定。没有 OC 摄入后的高峰和低谷。连贴 3 剂后,第 4 周停药,即有停药出血发生。避孕效果、流血方式和副作用都与 OC 相似,但有一项对比研究指出贴剂的并发症比 OC 少。

另一种以稳定速度发送避孕类固醇的方法是利用一种外径 58 mm、厚 4 mm 的柔性阴道环,该环由醋酸炔烯酯构成,含孕激素依托孕烯(etonogestrel)和炔雌醇。环都是同一大小的,无需配置。使用时塞入和取出自便,留置 3 周,取出后第 4 周即有停药性出血。每天由环释出依托孕烯 120 μg,炔雌醇 15 μg,有环时很少发生阴道流血。避孕功效和副作用与 OC 相似。

## 注射用类固醇避孕剂

现有几种类型类固醇注射制品在世界各地应用。美国最常用的是长效醋酸甲氧孕酮(depomedroxyprogesterone acetate;DMPA)。本品混悬水剂 1 mL 肌注,含 DMPA 结晶 150 mg,3 月注射 1 剂。其他注射用避孕剂还有庚酸炔诺酮(norethindrone enanthate)(200 mg 2 月 1 次);还有几种每月注射 1 次的各种孕激素与雌激素联合制剂。DMPA 避孕失败率很低,1 年为 0.1%,2 年 0.4%。主要避孕作用是抑制排卵,使宫颈黏液保持稠厚以阻止精子通过,抑制子宫内膜生长和糖原生成。注射后 24 小时内血清 DMPA 即不断增长至有效避孕水平。此有效水平持续约 3 个月,此后抑制减低,注射 7 ~ 9 个月后,已不复测得。内源性雌二醇水平保持在绝经期范围,未见发生雌激素缺乏症状。虽然很多妇女在应用 DMPA 期间发现骨质密度减低,但停药后骨密度增加,未见有因用 DMPA 而使骨折风险增加的报道。

由于从循环中清除 DMPA 的时间延搁,因此末次注射后恢复排卵,还要推迟一段时间(长短不一)。可能要经历长达 1 年的时间,才能恢复排卵周期。经过这段延搁后,生殖能力(fecundity)恢复速度就与停用障壁法避孕后的情况相似。

DMPA 的主要副作用是完全打断月经周期。由于本品只含孕激素,没有雌激素,不能保持子宫内膜的完好无损,可以发生不规则子宫出血,出血时间亦难以预计。所幸出血一般轻微,不会造成贫血。随着治疗日程的增加,出血频次不断减少,闭经则不断增加,至第 2 年末,闭经率已达 70%。采用此法避孕的妇女,应说明随着时间的推移,不规则出血的情况将会终止,很可能发生闭经。应用 DMPA 第一年,体重增加 1.5 ~ 4 kg,以后还会继续增加。发生体重增加时,应将热量摄入削减。由于 DMPA 中不含雌激素,因此应用本品不会发生高血压和血栓栓塞症。

月经周期中妇女,初次注射应不迟于周期第 5 日,以确保在初治周期中抑制排卵。不授乳的妇女,应在产后 5 日内注射首剂,但如需授乳,则须在 6 周后注射。

由于一切注射性孕激素避孕剂停用的主要原因都是月经不规律,因此已有几种孕-雌激素联合注射制剂推出,每月 1 次,可以取得规律性撤药性出血。一种含甲氧孕酮醋酸酯(25 mg)和环戊丙酸雌二醇(estradiol cypionate)(5 mg)的联合制剂,经过大量临床试验,已获准在美国面市,但目前尚无供应。本品混悬水剂 0.5 mL 可在三角肌、大腿或臀部肌注,28 日(±5 日)1 次。用药 1 年后,据报道妊娠率约 0.1%。雌二醇清除约需 2 周,一般每次注射后 2 ~ 3 周内发生撤出性出血。由于本品的甲羟孕酮量远低于 DMPA,孕激素清除较快,停药后数日内即可恢复排卵和生育。

## 皮下植入

几种只含孕激素的皮下植入剂,也是长期避孕的有效方法。最先获准上市的制品,每剂 6 个多聚二甲基硅氧烷(硅化橡胶)(polydimethylsiloxane;Silastic)胶囊,每个胶囊 3.4 cm 大,含左炔诺孕酮(levonorgestrel)36 mg,为极有效的长效避孕剂。可在门诊局麻下在上臂作一小切口,植入皮下。胶囊可按使用者要求取出,或在第 5 年末取出,这是避孕效果最强的时间段。取出后,立即恢复排卵。但美国市场已无这些胶囊发售。

使用此法避孕,最初 5 年中每年妊娠率为每 100 名妇女中约 0.2 例,5 年累积妊娠率为 1.1%。

主要副作用是子宫出血完全不规律。第一年出血延续时间较长而且不规律,此后随着排卵周期的建立,出血即较规律。以硅化橡胶制成的4 cm长的含左炔诺孕酮杆剂2只,药理作用与胶囊6粒相似,避孕功效及副作用亦相似。但作成杆状,比胶囊更易植入和取出。美国尚无杆剂发售。以烯炔醋酸酯制成的4 cm×2 mm杆剂1只,含依托孕烯(去氧孕烯〈desogestrel〉活性代谢物)68 μg,有效避孕作用持续3年。本品以金属套管植入器包装,无需作皮肤切口即可植入。循环中依托孕烯水平抑制排卵,3份大规模临床试验皆无妊娠报道。但像其他只含孕激素的植入剂一样,不规则出血也是最常见的临床主诉。

## 紧急避孕

未采取避孕措施的妇女,如在月经周期的中期有过一次性交,此后72小时内紧急避孕,约75%妊娠可被防止。但如不只一次性交或于性交72小时后才予处置,则效果较差。直到不久以前,最常用的方法仍是立服含炔雌醇50 μg和消旋炔诺酮0.5 mg的OC 4片,每次2片,间隔12小时。经此处理的妊娠率为1.5%,约为预期妊娠率(8%)的1/4。现在还有一种制剂,即含左炔诺孕酮750 μg的片剂12小时1片,避孕效果稍高于类固醇联合制剂2片,而无雌激素副作用。美国和其他地区已有此药销售,对预期妊娠的防范率约85%,可能受孕率为1%。

## 宫内避孕器

宫内避孕器(IUD)的主要优点是:(1)高度有效;(2)无系统性代谢影响;(3)只需处置一次,即可取得长期避孕效果。虽然有这些优点,但美国生育年龄的已婚妇女中,以IUD避孕的人不到1%,而大多数欧洲国家和加拿大是15%~30%。Copper T380A IUD是美国市场唯一一种铜质宫内避孕器,欧洲广泛应用的是Multiload CU 375。Copper T380A在美国获准应用已10年,避孕作用至少能保持12年。美国还有一种能释放左炔诺孕酮的IUD,每天释出左炔诺孕酮20 μg,向子宫内膜腔扩散。由于对子宫内膜的助孕作用,使用此物可使子宫的出血量减少,故已用于治疗月经过多。以前释放孕酮的IUD须每年更换,而释放左炔诺孕酮的IUD可保持高效5年,这也是获准的使用期限。

含铜IUD避孕的主要机制是杀精子作用。这是铜的局部无菌性白细胞反应和塑料IUD本身产生的。由于IUD的杀精子作用,因此几无精子能到达输卵管,一般卵亦难以受精。释放左炔诺孕酮的IUD,主要是阻止精子通过宫颈黏液,从而防止卵子受精。取除IUD后,炎症反应立即消失,生育功能迅速恢复。一般说来,使用铜IUD,第1年妊娠率<1%,脱失率10%,由于医疗原因而取出的概率约15%(主要为出血和疼痛)。这些情况的发生率(特别是脱失率),以后各年都会不断下降。月经来潮时,每天服用甲芬那酸(mefenamic acid)(500 mg每日3次),可使安置IUD者的子宫出血大为减少。

安置IUD 1月后发生急性输卵管炎,是性交时传入病原体所致感染,与IUD的存在无关。一切与IUD有关的上生殖道感染,只会在放置过程中发生。如临床怀疑有子宫颈炎,应作宫颈内膜培养,放置应推迟到培养结果无病原微生物发现后,放置IUD时常规应用抗生素,亦无必要,经济上也是得不偿失的。

IUD不会使子宫内膜及子宫颈癌的发生率增加。已完成生育任务,不想永久性绝育,而对其他可逆性有效避孕法禁忌或不愿使用的妇女,IUD尤为适宜。近来有一份分析报告指出:使用5年后,在所有避孕方法(包括绝育)中,IUD是成本效益最高的。

### 推荐阅读

Haggal DN. Emergency contraception:The journey so far. BJOG,2003,110:339-345.

紧急避孕的历史和现状评述。

Marchbanks PA,McDonald JA,Wilson HG,et al. Oral contraceptives and the srsk of breast cancer. N Engl J Med,2002,346:2025-2032.

分析35~64岁妇女的乳腺癌发生率,她们虽曾用过或现在正用口服避孕剂,但乳腺癌发生率并未增加。

(王贤才,郭聚南 译;王小磊,余益吾,杨婷 校)

# 第 252 章

# 妊娠与肿瘤

Edward C. Grendys, Jr

从相对感觉来说,癌症虽不常见,但它仍是生育年龄妇女死亡的主要病因(表 252-1)。与癌相关的总死亡率,约占 15~34 岁妇女死亡率的 13%,35~54 岁妇女死亡率的 38%。在这个生育年龄段里,预计美国约 3500 例妊娠合并癌症,发生率为 1000:1。有人认为,随着妇女生育年龄的推迟,这个发生率可能还会增加,这与年龄对癌症发生率的直接影响是一致的(图 252-1)。

以上统计数字说明让初级保健医师(即家庭医师、内科和妇产科医师)了解当前筛检建议(特别是有关子宫、结肠和乳腺的癌症方面)是非常必要的。有不明显约的癌症症候可能被误作妊娠副作用,从而可能造成诊断和治疗的延误。

诊断妊娠合并肿瘤,需要多学科共同协作。这样的工作班子,至少须包括对高危妊娠有丰富经验的产科医师,和熟悉胎儿发育与成熟过程的肿瘤医师。还要有神经心理学、宗教甚至法律专家的帮助。以使母亲、胎儿、家庭的收益最大化。制定综合医疗计划,班子成员间要保持良好的沟通和联系。这个过程产生的医疗和精神后果是很复杂的,不能轻率对待。作出的所有决定,从妊娠保留、诊断和治疗性干预的类型与时机、分娩前促肺成熟性皮质类固醇(antepartum lung-maturing corticosteroids)的应用以及分娩时机和类型等,都须周密计划和执行。

妊娠期间最常见的恶性病变是子宫和宫颈癌,乳腺癌,黑色素瘤,卵巢癌,甲状腺癌,白血病,淋巴瘤,结肠直肠癌等(表252-2)。这个群体中的这些常见恶性病变,连同处理对策等,正是本文将要讨论的内容。

**表 252-1**

**15~34 岁美国妇女的死亡统计**

| 病因 | 例数/年 |
|---|---|
| 癌症 | 34 361 |
| 心脏病 | 13 900 |
| 外伤 | 12 154 |

资料来源:美国癌症协会,癌症统计,1998.

接待已诊断有恶性病变的妊娠病人时,必须考虑到两个重要问题。病变对病人的影响显然是极为深重的,因此必须了解该病的天然历程。治疗抉择、成功率和治疗调整和延误的风险等,都须考虑到。同样重要的是:母亲和父亲对保存胎儿的要求以及选择治疗方案对胎儿健康的风险,包括早期择期分娩可能造成的后果和治疗的毒副作用对宫内胎儿可能构成的伤害。要向病人提供有关母亲和胎儿风险的真实信息以及所有可供选择的治疗方案,包括必要和病人要求时中止妊娠。最好是在三级医疗中心接受这些处理,要有能处理高危新生儿的部门(Ⅲ级水平),必要时能为提早出生但尚能存活的婴儿提供适当处理。

## 胎儿发育

从事孕妇癌症治疗的医师,必须对胎儿发育、疾病过程和现有治疗选项都有充分认识,还要了解胚胎学家和产科医师使用的有关术语。

胎龄(fetal age)是预测胎儿成活和以后发病情况

**表 252-2**

**妊娠期间癌发生率**

| 部位/类型 | 每 1000 妊娠中估计发生率 |
|---|---|
| 子宫颈 | |
| 　非侵袭性 | 1.3 |
| 　侵袭性 | 1.0 |
| 乳腺 | 0.33 |
| 黑色素瘤 | 0.14 |
| 卵巢 | 0.10 |
| 结肠直肠 | 0.02 |
| 白血病 | 0.01 |
| 淋巴瘤 | 0.01 |

由 Allen HH, Nisker JA (eds). Cancer in Pregnancy: Therapeutic Guidelines. Mt. Kisco, NY, Futura, 1986.

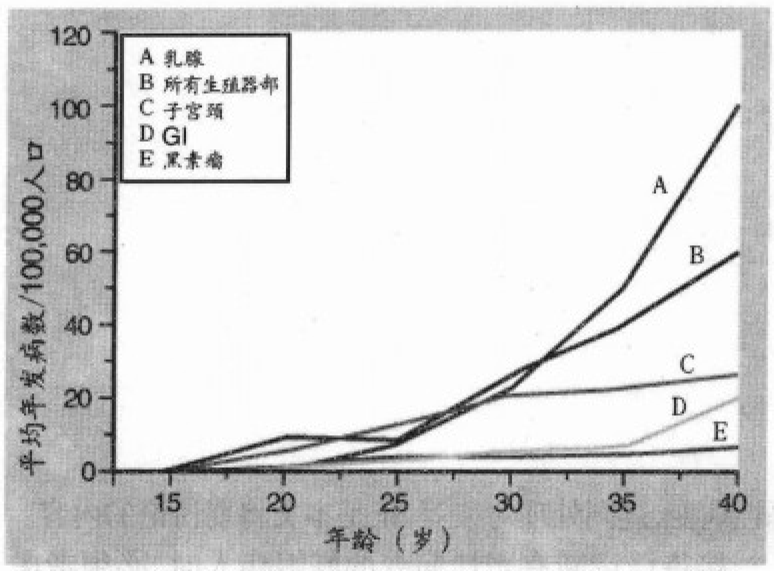



**图 252-1** 妊娠期间常见恶性肿瘤的发生率。GI＝胃肠道。（资料来源：American Cancer Society, Cancer Statistics, 1998.）

的最重要因素。临床产科的"估计妊龄"（estimated gestational age；EGA）是从末次月经（LMP）的最后一天算起（图 252-2）。但从生物学角度，胎龄是从受精时起算的，因此在时间上要少 2 周。两周差异，在考虑胎儿成活和是否可以合法终止妊娠（流产）的计时上，可能是至关重要的。必须记取：排卵和以后的受精，要到 LMP 后约 2 周才会发生。因此正常妊娠时间是 40 周，临床可成活性一般是界定在大于 25 周 EGA。为使临床沟通准确，应把胎龄落实为 EGA（以周计）。妊娠还可再按 14 周的时段分为"三月期"（trimester）（图 252-2）。美国多数州规定妊娠早三月内实施流产始为合法，但有些州 24 周前都允许终止妊娠（后期流产）。

胚胎期据信是发育最脆弱阶段（图 252-2）。主要脏器系统就是在此期形成的（脏器发生期），此时胎儿似甚易受到外部致畸因素的影响。因此多数临床医师都认为，想要保留妊娠的病人，最好把治疗性干预推迟到这个阶段以后。

胚胎期后，胎儿发育主要是脏器生长和成熟。有些基础性躯体和代谢功能，似乎是在宫外保持生命所必需的。对成活性最常用的界定是 EGA 25 周，虽然比这更小的胎儿也有成活的报道。此后胎儿发病率与死亡率，都与妊龄为线性关系（表 252-3）。早产婴儿显然应放在特殊新生儿室里，以便进行复杂处理（Ⅲ级护理）。对 600 名未伴有先天性畸形的早产婴儿的分析证明：EGA 26 周娩出的胎儿，死亡率约 32%，而在宫内发育至 32 周娩出的胎儿，死亡率为 2.7%（表 252-4）。尽量延长胎儿在子宫内生活的时间以减少胎儿死亡率、发病率和长期发育滞后的观念，已得到很多文献的支持。

**表 252-3**

**胎儿死亡率和透明膜病（HMD）、支气管肺发育不良（BPD）及脑室出血（IVH）发生率与胎龄关系**

| EGA（周） | 死亡率（%） | HMD（%） | BPD（%） | IVH（%） |
|---|---|---|---|---|
| 24～25 | 66 | 93 | 59 | 36 |
| 26～27 | 32 | 86 | 59 | 32 |
| 28～29 | 20 | 71 | 34 | 34 |
| 30～31 | 9 | 46 | 13 | 7 |
| 32～33 | 1.2 | 33 | 2.4 | 1.8 |

EGA＝估计妊龄。

**表 252-4**

**估计妊龄（EGA）与成活率**

| EGA（周） | 成活率（%） |
|---|---|
| 25 | 24.0 |
| 26 | 57.1 |
| 27 | 66.7 |
| 28 | 84.9 |
| 29 | 82.9 |
| 30 | 80.7 |
| 31 | 94.2 |
| 32 | 92.1 |
| 33 | 92.2 |
| 34 | 94.8 |
| 35 | 98.1 |
| 36 | 98.1 |
| 37 | 93.3 |
| 38 | 97.7 |

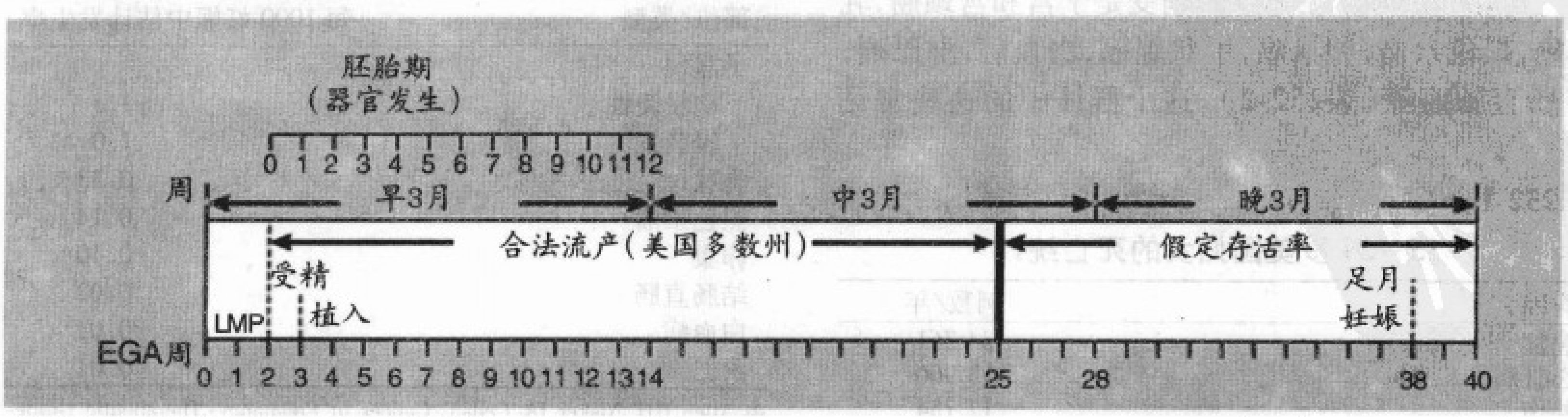



**图 252-2** 胎儿发育。EGA＝估计妊龄；LMP＝末次月经。

虽然短期内胎儿面临的主要风险似为肺发育不良，以后发生透明膜病(hyaline membrane disease; HMD)和支气管肺发育不良(BPD)(表252-3)，但近来的报告则证明：早产儿成活后，发生脑室出血和长期重要运动与神经后遗症的风险增加。出生时体重<1500 g的婴儿，可能会在智商、视动整合(visual motor integration)和阅读能力等方面发生长期重要缺陷。已确诊脑室出血(IVH)的婴儿，也有发生明显神经障碍的报道。如一项研究指出：出生体重低、以后发生IVH的儿童，只有26%学龄前测试时智能发育是正常的。分娩前应用皮质类固醇，似能使肺并发症和IVH的发生风险减低。重要的是必须让父母了解早产儿可能发生的问题，它们虽能成活，但却可能长期存在发病率增加的问题。

## 孕妇癌症的诊断和治疗操作

已被普遍接受的诊断、影像检查、手术、放射和化学治疗等项目，对妊娠和非妊娠病人的含义大为不同。实施每个项目前都要认真考虑风险-效益比。

### 放射和妊娠

放射能造成直接和间接细胞内损害。直接放射损害是这些有害作用中相对轻微的部分。间接损害是辐射所致游离水电离引起的。由此产生的自由基(free radical)，以后引起细胞内化学反应和损伤。由于细胞的主要成分是水，因此这被认为是主要作用机制。体外研究证明临近有丝分裂的细胞可能是最易遭受损害的。

治疗量放射对细胞亚微结构、细胞膜和代谢过程都无明显直接损害。主要毒性作用似为自由基在DNA水平诱导的损害。最可能的原因是双链DNA断裂所致复制失误，可能为致死性或致畸性。

**表252-5**

**胎儿辐射的关键时期**

| 病变/问题 | 辐射量 | |
|---|---|---|
| | 100~500 cGy | 500~1000 cGy |
| 胚胎死亡 | | 0~1周 |
| 畸形 | 1~8周 | 1~8周 |
| 小头畸形 | 1~15周 | 1~15周 |
| 智力迟钝 | 8~15周 | 8~25周 |
| 生长滞后 | 1~15周 | 1~25周 |
| 晚发癌 | | 1~39周 |
| 遗传畸形 | | |

**表252-6**

**可致重大异常的总辐射量**

| 妊娠(月) | 辐射量(cGy) |
|---|---|
| 1 | 40 |
| 2 | 90 |
| 3 | 140 |
| 4 | 200 |
| 5 | 250 |
| 6 | 350 |
| 8 | 500 |
| 9 | 600 |

放射量<100 cGy时，细胞死亡是由于对细胞分裂的直接抑制，正在从事活跃分裂的细胞，发生尤多。单剂放射量在400~600 cGy时，放射诱导的突变发生率的增加与放射量为线性函数关系。由于对细胞的急性毒性作用，放射被认为是一弱致畸剂，与长期出生缺陷不同。临床回顾性研究提示自发性流产与早期胎儿所受辐射有一定联系。

放射对胎儿的影响，似与照射时妊龄和总照射量有关。分析在子宫内曾受原子弹辐射的儿童时发现：长期神经系统后遗症大多发生在EGA 8~15周接触辐射的儿童，而在EGA 8周前接触的，无一发生。更早期接触辐射，最可能发生流产。

11~16周龄接受辐射的胎儿，似可使发生小头畸形(microcephaly)和智力迟钝的风险增加。妊娠晚3月接触辐射，可能与长期发育异常有关(表252-5，表252-6)。妊娠晚3月辐射量一般不应超过100 cGy。

辐射对母亲的影响已充分明确。卵巢直接接触1000 cGy，可使90%以上妇女发生永久性绝育。较低剂量也能造成绝育，但似与病人年龄和月经及生育史有关。口服避孕剂或促性腺激素激动剂抑制卵巢，似能帮助卵巢保存功能和以后生育能力，特别是对青春期妇女。但这种作用随着年龄的增长似渐不明显。

胎儿从常规放射诊断技术中估计接受的放射量，见表252-7。妊娠期间如拟从事任何放射线检查，都应充分衡量得失。

由于盆腹腔CT检查时，胎儿接受的放射量相对为高，因此妊娠早期不宜作此检查。为检查足月分娩时盆腔出口大小而有限应用盆腔CT的作法尚属可行，因为达此妊龄时对胎儿的风险应已很小。

乳房X线摄影术(mammography)对发育中胎儿儿无风险可言(表252-7)。因此如临床怀疑乳腺损害时可作此检查。

**表 252-7**

**常用诊断性放射线检查对胎儿的估计放射量**

| 检查 | 胎儿剂量(cGy)(RAD) |
|---|---|
| 胸部(后前位/侧位) | 0.00006 |
| 腹部 | 0.15~0.26 |
| 腰椎 | 0.65 |
| 骨盆 | 0.2~0.35 |
| 髋 | 0.13~0.2 |
| 静脉注射肾盂造影 | 0.47~0.82 |
| 上消化道 | 0.17~0.48 |
| 钡灌肠 | 0.82~1.14 |
| 乳房X线照相 | 未测得 |
| 头部CT | 0.007 |
| 腹部CT(早期妊娠) | 0.04 |
| 盆腔CT | 2.5 |
| $^{99m}$Tc-MDP骨扫描 | 0.15 |

妊娠期间最常用的影像技术可能是实时超声成像(real-time ultrasonography)。以此检查胚胎解剖情况和测定胎龄,已作过充分研究,在整个妊娠期间,作此检查都被认为是安全可行的。

检查肾、腹部、盆腔、肝、心、血管和乳腺等组织,超声亦不失为一重要工具。肝超声能发现隐匿的肝转移,敏感度76%,而无胎儿风险。体检或乳房X线摄影时发现的乳腺损害,乳腺超声也是很实用的辅助检查项目(见"*孕妇乳腺癌*"一节)。

磁共振成像(MRI)因无电离辐射,当可安全用于孕妇,迄今尚未见到对孕妇和胎儿构成不利影响的报道。

治疗性兆伏放疗在很多恶性损害如乳腺和宫颈癌、淋巴瘤等的治疗中,都起关键作用。胎儿从中承受的辐射量大小不一,决定于投照的具体解剖部位(表252-8)。

## 妊娠期间手术

妊娠时常见实体癌症,大多都可治疗,而且很多能由手术得到根治。胎儿风险主要似决定于肿瘤的解剖位置和刺激早产的风险,对此当以手术时机影响最大。只要妥为策划、准备,盆腔和腹部根治术都能安全进行。

乳腺、卵巢、胃肠、甲状腺、神经和外阴等处癌症、黑色素瘤以及多种良性外科损害等的手术治疗,已有充分报道。现在常用麻醉剂据信对胎儿皆无致畸风险,以局部或区域镇痛(硬膜外、脊髓、神经阻滞)法实施的小手术,几无风险可言。除剖腹产外,估计美国每年约有35 000名孕妇接受某种手术。

应该考虑的问题是:子宫胎盘单元对血压改变和血管内容积匮乏的易感性。胎盘血流的重大改变会引起胎儿缺氧,并有可能引起神经后遗症。因此孕妇最好不要仰卧(特别是EGA 20周后),因可致心脏回流减少,还会使子宫压迫下腔静脉。患者最好取左侧卧位(30度),以减轻这种压迫作用。诊断性操作如细针抽吸、中心活检、手术切除可疑损害等,很少会因妊娠而推迟。当然,为了提供最优服务,应由熟悉子宫胎盘动态改变的外科医师和麻醉师协同工作。

同样重要的是:由于血浆纤溶活性减低、凝血因子增多以及盆腔和下肢血流郁积加重,妊娠时血栓形成状态也会增强。这些因素联合作用,使得妊娠病人发生血栓栓塞症的风险增长5~6倍。现在认可的处置如肝素5000单位皮下注射每日3次,低分子量肝素(依诺肝素,enoxaparin)每日40 mg及充气压缩长袜等。但非惯常使用的弹性袜("Ted Hose")无预防血栓作用。

## 妊娠期间的化学治疗

按定义,化学治疗(chemotherapy)就是以化学药物治疗或控制病变。因此从对乙酰氨基酚(acetaminophen)到锌,都有可能对胎儿产生有利和不利影响。美国食品药品管理局(FDA)已明确处方药标签上必须说明对胎儿的潜在风险。胎儿致畸性(fetal teratogenicity)风险,已分为5类(A,B,C,D,X)(表252-9)。澳大利亚药物评估委员会(ADEC)和德国保健局也有类似分类系统提出。就临床角度而言,开出FDA所列A,B,C类药物是不会受到惩处的。

妊娠期间的很多癌症,化学治疗也是必要内容。有些化疗药物是一期手术(如乳腺癌)后的辅助治

**表 252-8**

**母亲盆外和腹外照射时胎儿估计所受照射量**

| 照射部位(处方量) | 估计妊龄 | 胎儿照射量 |
|---|---|---|
| 胫骨肉瘤/50 Gy | 25周 | 1.5 cGy |
| 脑成胶质细胞瘤/60 Gy | 13周 | 3.9 cGy |
| Hodgkin病(斗篷野)/38 Gy | 34周 | 42 cGy |
| Hodgkin病及纵隔/颈/40 Gy | 18~31周 | 20 cGy |
| 乳腺癌/50 Gy | 卵巢量 | 9 cGy |

资料来源:Greer BE, Goff BA, Kuh W, et al. Cancer in the pregnant patient. In Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, pp 463-485.

表 252-9

美国食品药品管理局妊娠期间药物[1] 分类定义

| 分类 | 定义 |
|---|---|
| A | 在妇女中所作对照研究未发现对初孕3月胎儿有何风险,发生胎儿损害的可能性似微不足道 |
| B | 动物研究未发现胎儿风险,但人类尚未作过对照研究。或动物研究虽已发现对胎儿确有不利影响,但在孕妇所作有充分对照的试验未发现对胎儿有何风险 |
| C | 研究已证明该药对动物有致畸作用或有致死胚胎作用,但在妇女中尚未作过对照研究;或无论动物还是人类都未作过研究 |
| D | 有明确证据显示对人类胎儿确有风险,但鉴于某些情况下的效益,仍可慎用 |
| X | 动物或人类研究证明可致胎儿异常,或根据人类经验对胎儿有风险,孕妇动用该药的风险显然超过任何可能收到的效益 |

① 此处4字是译者酌情添加的。

疗,有些则是主要治疗方式(如 Hodgkin 病)。在与妊娠病人讨论可能的治疗方案时,必须考虑到它对胎儿发育的潜在毒性。

所有化疗药物的作用机制,对胚胎和胎儿分裂活跃的细胞都有致畸和致突变作用。绝大多数都被认为是D或X类药物。遗憾的是有关它们对胎儿发育影响的对照资料还很有限。有关资料大多来自回顾性研究和对妊娠动物的实验研究。

妊娠头3个月对化疗的有害影响似最易感。总体说来,妊娠头3月接触胞毒药物的胎儿,约20%似将发生重大异常,而无此接触史的群体是3%。

化疗药物主要通过切断细胞生命过程的不同环节起作用。这种增殖细胞周期可分为5期,都有促使细胞复制的特异作用(表252-10)。癌细胞估计增殖速率更快,因此对化疗的细胞毒性通常是按其在细胞周期中的相互作用而分类的,传统作法是分为烷化剂、抗肿瘤抗生素、抗代谢药、长春花生物碱类、生物

表 35-10

细胞周期

| 细胞期 | 大致时间(小时) | 活动 |
|---|---|---|
| G1($G_1$ 期) | 不一 | 制作 RNA,准备合成 DNA |
| S(合成) | 8 | DNA 复制 |
| G2($G_2$ 期) | 3 | 纺锤体形成 |
| M(有丝分裂) | 1 | 有丝分裂 |
| G0($G_0$ 期) | | 静止 |

反应饰变剂、激素、紫杉烷(taxanes)等。有关药物及其作用均载表252-11。

化疗时机与预期分娩的关系,必须周密安排,以防在母亲造血功能处于低谷状态时分娩。胞毒药物通过胎盘到达胎儿,可使胎儿造血功能受到抑制(贫血、白细胞减少、血小板减少)。应向新生儿医疗组说明。

紫杉烷类(taxanes)如紫杉醇(paclitaxel)和多西他赛(docetaxel)对很多实体恶性肿瘤都有明显疗效。已有紫杉醇安全应用的病例报道。但应用前必须取得病人同意,并对风险和获益进行周密观察分析。考虑到它对微管装配(microtubular assembly)的作用,对胎儿发育的影响也是令人关切的。

化疗期间禁止哺乳,因为这些系统性应用的抗肿瘤药,乳液中可能也有相当水平。

## 孕妇肿瘤提要

### 子宫颈癌

宫颈癌仍旧是妊娠期间最常见的癌症,发生率为

表 35-11

特异性化疗药物及其作用

| 药物 | 细胞周期作用 | 对胎儿的潜在毒性 |
|---|---|---|
| 烷化剂:环磷酰胺,异环磷酰胺,苯丁酸氮芥,氮芥类,顺铂 | 非特异性 | 妊娠首三月胎儿畸形率14%;苯丁酸氮芥综合征(肾发育不良,腭裂,骨畸形等) |
| 抗肿瘤抗生素:放线菌素D,丝裂霉素C,博来霉素,阿霉素 | 不定 | 尚无报道 |
| 抗代谢药:5-硫尿嘧啶,氨甲蝶呤,阿糖胞苷 | 细胞周期特异性 | 多种缺陷:颅骨发育不良,器官(如眼)距离过远,颌小,腭裂等;孕妇禁忌 |
| 紫杉烷类:紫杉醇 | 细胞周期特异性 | 无孕妇资料 |
| 生物反应饰变剂:白介素,干扰素 | 非特异性 | 孕妇禁忌 |
| 激素:他莫昔芬,甲地孕酮 | 非特异性 | 孕妇禁忌 |

**表 252-12**

**PAPANICOLAOU 涂片与细胞学术语比较**

| BETHESDA 系统 | CIN 系统 | 组织学 |
|---|---|---|
| 正常 | 正常 | 正常 |
| 良性细胞改变：须作具体说明 | 非典型性炎症反应 | 非典型细胞 |
| 鳞状细胞异常 | | |
| 意义待定的非典型鳞状细胞(ASCUS) | CIN Ⅰ | 轻度增生不良 |
| 低度鳞状上皮内损害 | CIN Ⅰ | 轻度增生不良 |
| 高度鳞状上皮内损害 | CIN Ⅱ或Ⅲ | 中或重度增生不良 |

CIN = 宫颈上皮内肿瘤(cervical intraepithelial neoplasia)

每10 000次妊娠中约1.2例。随着对此症自然病程认识水平的提高，大部分早期宫颈癌病例现在都能做到保存胎儿(如有此要求)而母亲的发病率和死亡率也不致受到很大影响。

出生前初步检查应将Papanicolaou(Pap)涂片列为常规项目。这种简便、费用不高而又极为有效的筛检项目，已使美国子宫颈的侵袭性鳞状细胞癌发生率大为减少。而在尚未广泛开展这项检查的国家，宫颈癌仍旧是主要死亡病因之一。经过大量研究和无数临床观察，从侵袭前增生不良损害到具有明显侵袭性宫颈癌的自然发展过程，现已充分明了。Pap涂片的真实意义是用于筛检，而不是诊断技术。Pap涂片筛检的成果是发现增生不良性损害，从而可以实施简单切除和根治性措施。

一切从事Pap涂片筛检的医师，对Pap涂片分析的贝塞斯达(Bethesda)系统和诊断与治疗流程都应有充分了解。贝塞斯达分类系统见表252-12。对初次Pap涂片发现的"意义待定的非典型鳞状细胞"(ASCUS)，一般都是3月后再作一次简便的涂片复查。但如Pap涂片诊断为"非典型腺细胞"(AGUS)，则意义不同(涂片结果持续ASCUS，鳞状上皮内损害或有癌迹象，皆应以阴道镜检查宫颈和阴道)。Pap涂片发现非典型腺细胞，发生侵袭性癌的概率甚高(11%)，故须深入检查。

细胞学检查发现鳞状上皮内损害，一般都作阴道镜子宫颈检查。妊娠期间作阴道镜检查(colposcopy)，绝大多数(>90%)都能获得充分诊断信息。像对待非妊娠病人一样，发现任何异常区域，即使Pap涂片正常，也须活检。

## 治疗

根据对子宫颈增生异常下自然病程的认识，现已提出观察对策，使妊娠仍能继续，无需进行干预。即使是已由活检证实为原位癌(carcinoma in situ)，通常也是把切除或宫颈摘除术推迟到产后。重要的是诊断子宫颈增生不良，并非剖腹产的指征，因为并无证据表明阴道分娩对母亲或胎儿的风险增加。

局部晚期宫颈癌已不能手术切除的，应作根治性放射治疗。常规体外高能远距放疗，放射量常在4500 cGy以上，对胎儿生存不利。因此，如果病变仍可治愈的话，也要从胎龄、提早与等待分娩的风险评估以及父母要求等出发，妥为决策，大多数尚限于宫颈的损害，安排周密观察，待胎儿成熟后分娩，再作根治性治疗，似乎还是合理的。

## 卵巢肿瘤

妊娠期间附件肿块发生率报道不一，从81人中1例到2500人中1例。以超声作常规胎儿监护以来，过去未被发现的附件肿块，经此检出的，无论妊娠早期和晚期可能都会增加。

妊娠期间发现的附件肿块，约50%发现时直径<5 cm，25%在5～10 cm，25%>10 cm。95%都是单侧肿块。

妊娠头3个月发现的一侧能活动、非复合性、直径<5 cm的肿块，90%以上病例都能消失。因此如不怀疑肿瘤，通过超声复查，姑息观望至妊娠中3月，以待自动消散的作法是合理的，如其不然，此时进行择期性手术干预也最安全。

有一些正以药物诱导排卵辅助生育的妇女，情况特殊，须另作考虑。由于对卵巢的过强诱导刺激和超声监护应用的增多，这些病人在妊娠头3月即常有卵巢囊肿发现。这些作过诱导排卵的妇女，外观良性的卵巢囊肿90%以上预计都会自行消失。但是近来报道诱导排卵与卵巢囊肿发生率增加似有联系一事，也应引起关注，虽然很可能也是一种远期效果。

附件肿块源出部位甚多，故鉴别诊断甚为复杂，包括多种妇科和非妇科病变。所幸现代盆腔影像技术特别是超声摄影，对肿块源出何处帮助甚大，妊娠期间常见类型的肿瘤和非肿瘤性卵巢肿块，见表252-13和表252-14。妊娠早期发生的卵巢肿瘤，多为良性，而卵巢最常见的瘤性肿块则是一种良性囊状畸胎瘤。

美国妇女有生之年患卵巢癌的风险约为70:1，经年龄校正的发生率为每年每100 000名妇女中约13.7例。据此美国每年约有24 000例新发卵巢癌，年死亡14 500人。

这些恶性损害可在任何年龄发生,包括婴儿和儿童时期。但总体来说,按年龄统计的发生率是随着年龄的增长而增加的。40岁妇女发生率为每100 000人中约10例,60~65岁时增至高峰:每100 000妇女中约45例。根据以上年龄分布特征,可知在妊娠期间卵巢癌仍属罕见病变。

## 检查

### 盆腔影像检查

妊娠期间盆腔和附件肿块评估的关键是:鉴别它是良性还是恶性病变,避免不必要的治疗干预。

由于产前超声检查的广泛使用,很多病人无意中发现附件肿块。幸运的是,绝大多数肿块本质上是功能性的,而且可以自愈。

除了因卵巢扭转而以急性腹痛出现外(最常见于妊娠第6~14周),这种肿块在临床上常匿而不显,可能只是隐约感到非特异性腹部不适,而这是妊娠期间最常见的情况。妊娠首3月发现的肿块,大多在妊娠中3月早期即应作超声复查,以明确是在消散还是稳定。

妊娠头3月后仍持续存在的附件肿块,约2%~5%将由病理检查证实为恶性,恶性损害的总发生率是每5000~18 000名活婴分娩中约有1例。

### 肿瘤标志物(第189章)

利用CA-125鉴别附件肿块良性还是恶性,已有充分报道,遗憾的是,在绝经前妇女中,血清CA-125水平假阳性增高的情况很多,因此是一种质量较差的筛检项目。妊娠本身亦常使其增高,因此不主张孕妇以此项目鉴别良性和恶性卵巢肿瘤。

**表252-13**

**盆腔肿块的鉴别诊断**

| 妇科病 | 非妇科病 |
|---|---|
| 卵巢 | 胃肠道 |
| 良性(功能性) | 结肠(包括粪块,憩室病等) |
| 肿瘤(良性,恶性) | 小肠 |
| 输卵管 | 阑尾 |
| 输卵管积水 | 间皮肿瘤 |
| 输卵管-卵巢脓肿 | 淋巴瘤 |
| 异位妊娠 | 腹膜后肿瘤 |
| 子宫 | 骨盆异位肾 |
| 良性(平滑肌瘤) | 脐尿管囊肿 |
| 恶性(肉瘤) | 转移性病变 |
| | 骶脊膜膨出 |
| | 膀胱充胀 |

**表252-14**

**妊娠时卵巢非瘤性肿块的组织学类型**

| 组织学类型 | 频度(%) |
|---|---|
| 子宫内膜性 | 14.0 |
| 卵巢旁 | 11.0 |
| 单纯性囊肿 | 12.0 |
| 黄体 | 50.0 |
| 不明 | 6.0 |
| 其他 | |
| 黄体瘤 | 1.0 |
| 卵巢水肿 | 1.0 |
| 泡膜黄体素 | 5.0 |

资料来源:Stedman C, Kline R. Intraoperative complications and unexpected pathology at the time of cesarean section. Obstet Gynecol Clin North Am 1988;15:745-769.

## 治疗

妊娠首3个月发现无症状性附件肿块,应持审慎乐观态度进行观察。前已提及,这样的肿块很多都是功能性(黄体),大多都能自行消失。因此在超声复查下,对非可疑损害(单纯、非复合性亦无赘生物及腹水存在的损害)观察到妊娠中3个月是稳妥可行的。

### 盆腔手术

手术时间不是都能控制的,紧急情况有时也会发生。

如需在妊娠首3个月行剖腹手术,自发流产的可能性较大,也许是由于精细的黄体受到破坏。妊娠7~10周后,滋养层已能提供足够数量的特异性类固醇激素,维持妊娠。

如需在妊娠首3个月手术清除黄体,应给予孕激素支持。每日肌肉注射孕酮油剂100 mg或阴道栓剂100 mg 12小时1次,即可提供充分的孕激素补偿。妊娠晚3个月初次发现的肿块,如临床认为恶性程度不高,最好等待胎儿成熟后再为处理。

择期手术的最佳时机是妊娠中3个月。此时手术发生早产及其后胎儿发病风险似都较低。这个时段的子宫大小,也不妨碍主动脉和上腹部手术野的充分暴露。妊娠晚3个月的严重并发症与妊娠中期未能切除卵巢重要肿块有关。

卵巢癌

卵巢癌虽不常见,但也有在妊娠期间诊断兼含上皮和生殖细胞癌的不幸病例。治疗主要仍赖手术,切除肿瘤,必要时适当手术分期和减瘤治疗(debulking)。必须强调这种治疗要协作进行,既要有经验丰富的产科肿瘤专家,也要有母亲-胎儿医学方面的专家。但本书限于篇幅和性质,不能深入讨论手术治疗的详尽内容。

外科治疗完成后,还须根据病期、估计胎龄和母亲愿望,考虑化疗。最常用的是以铂剂为基础的化疗(顺铂),已有充分报道,对母亲和胎儿似皆安全。紫杉烷类如紫杉醇和多西他赛,对很多实体肿瘤有明显作用。紫杉醇安全应用虽已有病例报道,但仍须审慎行事。启用前应先取得病人同意,还须注意风险与效益分析。

## 妊娠期间乳腺癌(第204章)

妊娠期间或产后1年内发生的乳腺癌,被认为是妊娠相关性乳腺癌(PABC)。乳腺癌现仍是孕妇中居第二位的最常见恶性瘤,美国每3000次妊娠中约有1例。

传统观念PABC被认为是预后较差的,但近来的匹配对照资料并未支持这种看法。遗憾的是PABC妇女更多是在局部已有晚期淋巴结阳性病变时诊断的(61%对38%)。晚期病变的明显不利影响即反映在5年存活率的下降上,从82%(淋巴结阴性)减至47%(淋巴结阳性组)。诊断时妊娠已有远处转移的情况也比非妊对应群体高出2.5倍。

病人和医师对乳腺的隐匿改变,都要始终保持警惕。大多数PABC最初都以无痛性肿块出现,90%以上是在病人乳腺自查时发现的。对乳腺可疑损害,妊娠和非妊娠病人都应以类似工作程序,追溯诊断。细针穿刺、诊断性乳腺X线摄影、超声成像和开放性乳腺活检,对胎儿都无明显风险。因此在妊娠期间不愿对乳腺肿块积极追溯组织学诊断的态度,实无必要,而且可能是有害的。

近来一组在妊娠期间实施的134例乳腺活检中,恶性损害检出率为21%,也可证明积极追溯诊断的必要。像非妊娠妇女一样,浸润性腺管癌仍旧是最常见的组织学亚型。

乳腺超声成像,是已触及或由乳腺X线摄影发现的乳腺损害的重要辅助检查方法。它能区分囊肿和实体损害,故能提供实用信息,引导下一步诊断决定。确定乳腺肿块性质,最常用的初步首选诊断技术是细针穿刺抽吸活检。

### 治疗

乳腺癌最常用的起步治疗是手术,根据临床分期,作保存乳房的肿块切除术或乳腺切除术,二者都需清理腋淋巴结。

手术切除并对淋巴结进行检查后,应就辅助疗法作出决定。已由手术证实为早期损害时,即无需再作完全的转移追查,这样做成果也不大。因此是否需要辅助疗法,一般是由最初选择的手术方法决定的。同样,考虑到放射疗法对发育中胎儿的可能危害,一般都首选根治性乳腺切除术和淋巴结清扫,如此术后即无需再作放射治疗。

对局部晚期和晚期乳腺癌,已倡导用化学治疗。要求妊娠的病人,前已提及,要力求避免在胎儿器官发生的关键时期进行化学治疗(见“妊娠期间的化学治疗”一节)。

## 黑色素瘤(第209章)

皮肤黑色素瘤(melanoma)发生率似在增加,2000年估计每90人中将有1人诊断此瘤。有些文献认为妊娠时合并黑色素瘤的发生率超过宫颈癌。

已证实可使黑色素瘤发生风险增高的因素见表252-15。医生和病人双方对黑色素瘤警惕的提高以及筛检方法的改善,似都与此瘤得以更早诊断有关。虽然这类损害好发于阳光暴露区,但也须注意,女性中黑色素瘤约17%发生在外阴和会阴部。因为这样的高发率,对外阴可疑色素性损害应积极进行活检。

黑色素瘤损害的起始治疗,妊娠和非妊娠病人是相同的。广泛性局部切除,留出充分切缘,仍是首选治疗方法。

母亲患黑色素瘤对胎儿的风险,尚未充分阐明。目前它仍是向胎盘和胎儿转移的最常见恶性损害。虽然总的发生率似仍极低(约已报道60例),但对胎盘的细致病理检查仍不可少。在已证实病例中,胎盘向胎儿蔓延的风险似高达40%~50%。还有资料提示:黑色素瘤可使妊娠病人的临床病程发生改变。这也说明在黑色素瘤病程中,可能存在某种激素影响。妊娠的皮肤表现是已充分明确的,包括外阴、乳晕色素沉着和黑纹增多,因此有人认为雌激素、孕激素、促皮质激素(ACTH)和促黑素激素水平增高,可能以某种方式影响黑色素瘤的生长。

表 252-15

与皮肤发生黑色素瘤有关的危险因素

| | |
|---|---|
| 肤色白皙 | 恶性黑色素瘤家族史 |
| 易致日晒伤 | 黑色素瘤个人史 |
| 早年发生初次日晒伤 | 外界紫外线 B 辐射 |
| 皮肤"晒不黑" | |

## 甲状腺癌(第 239 章)

甲状腺癌(thyroid cancer)是最常作出诊断的内分泌恶性瘤,1997 年共发现 16 100 例,其中约 11 000 例是妇女。这些病例中,约半数是在育龄妇女(15 ~ 44 岁)中诊断的,因此甲状腺癌合并妊娠的情况并不罕见。甲状腺小结常见,且常在产前检查时发现(约 90% 病例为良性损害)。

妊娠期间甲状腺小结的诊断性检查一般都只限于体检、实验室检查和甲状腺超声继以细针或切除活检。考虑到放射性 $^{123}$I 或 $^{131}$I 对胎儿甲状腺的作用,因此不作核医学闪烁扫描。碘能通过胎盘一事已被充分证实。

正确诊断后,手术切除仍是主要治疗方式。手术时间的选择,仍为重要决策。近来一项回顾性分析提示:妊娠期间进行甲状腺切除术的结果,与等待产后手术的结果是相同的。放射性核素甲状腺消融术(radionuclide thyroid ablation)孕妇禁忌。

## 妊娠期间结肠直肠癌(第 200 章)

妇女有生之年发生结肠直肠癌(colorectal carcinoma)的风险是每 17 名妇女中约有 1 例(6%),绝大多数都是 50 岁后诊断的,只有 8% 病例发生在生育年龄段(40 岁以下)。生育晚的妇女,发生率也有类似增加。

与妊娠偕发的结肠直肠癌,80% 以上皆在直肠(通常位于腹膜反折处下方,故可在直肠指诊时触及)。诊断延误一般都是以为直肠出血频度增多是妊娠常有的现象(常与痔有关),因而放松了临床警惕性。与晚期损害相关的症状如腹痛、腹胀、便秘等,亦偶有之。

诊断结肠直肠癌,需注意病史中有关危险因素如息肉史及癌症家族史(包括胃肠、乳腺等癌),全面检查淋巴结,直肠指诊及隐血试验(Hemoccult testing),以及乙状结肠镜或结肠镜检查等。血清标志物如癌胚抗原(CEA)测定则无意义,因为正常妊娠期间也是增高的。

结肠直肠癌的处理,以手术居多,有关事项亦与前述情况相似。

妊娠期间诊断结肠直肠癌的预后,与情况相当的未孕对照组相似。但仍望妊娠者,术后局部辅助性盆腔放疗显属禁忌。

## 妊娠期间血液恶性病变
(第 194 章,第 195 章)

妊娠期间合并血液系统恶性病变的情况罕见。Hodgkin 病主要被认为是原发于淋巴结的恶性损害,常累及青年人,也是妊娠期间最常见的血液系统恶性损害。据报道发生率为每 5000 名活婴分娩中约有 1 例。

诊断为 Hodgkin 病的患者中,70% 以上最初是以无痛性淋巴结病就诊的,通常为颈、颌下和腋淋巴结链。晚期病变常有夜间盗汗、体重减轻等系统症候。诊断须赖适当淋巴结活检和特异性 Reed-Sternberg 细胞的出现。

分期须综合多方面资料,包括体检所见,胸、腹和盆腔 CT,淋巴管造影等,有时尚须结合剖腹及脾切除术以资分期。妊娠期间不推荐腹盆 CT,但磁共振成像(MRI)安全可行。外科和肿瘤科医师在考虑剖腹分期时,需就此举对胎儿和母亲的风险得失,细加权衡,以定取舍。

化学治疗对卵巢功能有毒性作用,所涉风险似与患者年龄有关。常用 MOPP 方案即氮芥(mechlorethamine)、长春新碱(vincristine)、丙卡巴肼(procarbazine)和泼尼松(prednisone)的联合疗法,可使约 1/3 患者发生闭经,治疗时年逾 30 岁的患者,75% 将发生永久性卵巢衰竭。包含阿霉素(doxorubicin)、博来霉素(bleomycin)、长春碱(vinblastine)和达卡巴嗪(dacarbazine)的 ABVD 方案,可能毒性较小,发生闭经的风险约 5%。卵巢抑制和以后保存卵巢功能的作用已有报道。

## 嗜铬细胞瘤(第 243 章)

妊娠期间嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)虽很

少见，但却不失为一独特的肿瘤性病变，且母亲和胎儿的发病率与死亡率都很可观。此瘤以非恶性损害出现的最常见，但也有恶性分化的。最常见于肾上腺髓质，亦可起于交感神经节内嗜铬细胞。

妊娠时此瘤一般表现为严重高血压性发作，但一般不致伴有明显蛋白尿。临床表现可能很易与非典型先兆子痫混淆。相关症候有心动过速、头痛、心慌、出汗、焦虑等。因其罕见，故常未想到此症。但嗜铬细胞瘤如未被诊断因而未予治疗，母亲和胎儿死亡率分别可达16%和26%以上。

## 结论

妊娠期间发现癌症，处理上可能处于两难境地，最终影响到母婴双方。治疗决策不能不考虑到胎儿（发育异常与早产）以及恶性损害本身对母亲的风险。另如社会、伦理、道德和宗教等诸多问题，也是决策时需要认真考虑的重要内容。

这些病人的治疗应该是稳妥而不偏颇的，以充分检查为基础，最重要的是多科协作治疗。癌症筛检的一些基本方面，妊娠期间也须坚持，严重肿瘤性病变的有关症候，不能忽视。

推荐阅读

Lishner M. Cancer in pregnancy. Ann Oncol, 2003, 14(Suppl 3): iii 31 – 36.
有关妊娠期间癌的治疗综述。

Oducu FS, Kimmig R, Hepp H, et al. Cancer in pregnancy: Maternal-fetal conflict. J Cancer Res Clin Oncol, 2003, 129: 133 – 146.
复习癌症对母亲和胎儿的影响，强调处理需多科协作。

Rugo HS. Management of breast cancer diagnosed during pregnancy. Curr Treat Options Oncol, 2003, 4: 165 – 173.
妊娠期间诊断的乳腺癌虽不少见，但由于前瞻性研究资料还很有限，尚不能对不同治疗选项的风险做出准确评估。

（王贤才，郭累甫 译；曾汉英，杨婷，游亚东 校）

# 第253章
# 孕妇高血压及其他常见内科问题

Diane L, Elliot

育龄妇女的医疗保健,需对如何诊断妊娠和妊娠期间内科情况的处理有所了解。后面这个问题也就是要考虑妊娠对疾病的影响,病情对妊娠的影响,以及如何通过适当处理改善母亲和胎儿的情况。

## 妊娠的诊断和处理

怀疑妊娠以及闭经、盆腔疼痛和制定放射线检查方案时,都要建议作实验室妊娠试验。病史资料(如末次月经、性活动、避孕措施等)在排除妊娠上作用有限,特别是对十多岁少女。在急性情况下见到患者时,约10%妊娠少女否认有过性行为。

血清和尿妊娠试验是以单克隆抗体测试人绒毛膜促性腺激素(hCG)全分子或其β亚单位。hCG是胎盘合成的。受精2周后,hCG水平约为80 mIU/mL,血清与尿中水平大致相当。在正常宫内妊娠期间,此水平每2日增长1倍。单克隆抗体测试,能检出30 mIU/mL水平的hCG,因此是一项敏感性很高的试验,第一次月经来潮时,90%以上妊娠皆可由此检出。还有几种家用尿检项目,也有单克隆抗体供应。虽然号称准确性99%,但无经验者用于测试敏感度只有80%,特异性70%。临床检查和家庭妊娠试验结果都应以hCG测定证实。

受精5周后或hCG水平>2000 mIU/mL时,腹部超声能检出妊囊(gestational sac)。在这之前,可能须由系列hCG水平测定鉴别异位与宫内妊娠。7~8周时已能由超声检测到胎儿心跳,10~12周时可由多普勒听到胎儿心音。妊娠16~20周已有胎动,并能由胎心听诊器听到胎儿快速心音。

诊断妊娠后,要关注的重要问题是孕妇对妊娠的感觉以及早期和持续产前护理的重要性。医生要对病人的营养状况作出评估,了解用药情况,有无需禁忌的药物,强调戒酒戒烟。妊娠前和妊娠早期补充叶酸,可使发生神经管缺陷如脊椎裂(spina bifida)和无脑畸形(anencephaly)的发生风险减半。所有育龄妇女都应补充叶酸,如以多种维生素形式口服,或以营养早餐供应。实验室检查如全血细胞计数、Rh测定、Papanicolaou涂片和阴道培养,以及风疹、肝炎、巨细胞病毒和弓形体病抗体筛检等,一般应待基层保健人员(他们照料病人的妊娠和分娩)初诊后再来进行。

## 高血压

### 定义和流行病学

高血压(hypertension)是妊娠期间最常见的内科问题(第63章),患病率6%~8%,也是美国妊娠死亡的第二位主要病因,妊娠死亡约15%归咎于此。诊断依据是两次坐位测得的血压超过140/90 mmHg。过去认为妊娠期间血压增高幅度>30/15 mmHg亦可考虑高血压,现在认为单由此条预测意义不大,但应进行严密随访。

### 诊断分类

妊娠期间高血压可分为:(1)先兆子痫;(2)慢性高血压;(3)慢性高血压加先兆子痫;(4)妊娠高血压或无蛋白尿性妊娠高血压。正常妊娠期间,妊娠首、中3个月,血压是下降的,接近分娩时增至妊娠前水平。由于开始血压减低,如果妊娠前血压未详,则妊娠晚3个月时血压增高,要么是原有慢性高血压,要么是暂时性妊娠高血压。

## 先兆子痫和妊娠高血压

### 定义和流行病学

先兆子痫（子痫前期，preeclampsia）一般发生于妊娠晚期，常在32周后。在不同妇女群体中，发生率亦不尽同。西方国家此症发生率约为6%～10%。危险因素如此前有过先兆子痫、慢性高血压、多胎妊娠、糖尿病等。特点是舒张压增高比收缩压为甚，收缩压常在160 mmHg以下。这样的血压对非妊娠者虽不致引起惊恐不安，但对孕妇则不能掉以轻心。须知在非妊娠病人中只属中度高血压时，对孕妇已可能发生严重的脏器系统功能失常。除血压＞140/90 mmHg外，诊断先兆子痫的条件还有蛋白尿（尿蛋白＞0.3 g/24小时或随机尿样＞1＋）。但临床表现不一，子痫（先兆子痫＋惊厥发作）病人中，20%无蛋白尿。水肿已从先兆子痫诊断条件中删除，因为妊娠时浮肿本甚多见，对先兆子痫实无特异性。

只有高血压而无其他先兆子痫症候即**妊娠高血压**（gestational hypertension）或**无蛋白尿性妊娠高血压**（nonproteinuric hypertension of pregnancy），按定义，妊娠性高血压应于产后3个月内消失。无蛋白尿性高血压妇女发生先兆子痫的风险增加，约1/4暂时性妊娠高血压病人将在妊娠期间发生先兆子痫，故应严密监护其他症候的发生。

### 发病机制

正常妊娠期间，植入胎盘以胎儿滋养层组织（fetal trophoblastic tissue）取代母亲子宫螺旋动脉的内皮和内弹力层。经此改变，这些动脉比妊娠前扩张5倍，对循环中缩血管剂也不再作出反应。先兆子痫时，即无滋养层进入，动脉也不扩张。因此胎盘即处于慢性灌注不足状态，据认为，这种情况可继发广泛性内皮功能失常，而使血小板活化，出现凝血级联反应。此外，子痫前期妇女也不会发生妊娠时的血容量正常增多和体血管阻力减低。由于血管活性前列腺素失去平衡，血栓烷$A_2$（thromboxane $A_2$）（血管收缩）与前列环素（prostacyclin）（血管舒张）之比增加，致使血管痉挛。器官损害多是由于因血压升高引起的器官缺血。应用小量乙酰水杨酸的意义就是抑制环氧合酶（cyclooxygenase），而使血栓烷合成选择性减低。

### 临床表现

根据血压增高程度和惊厥（"子痫"）及其他终器损害（肾功能失常、肺水肿、血小板减少、肝异常、中枢神经系统影响）之有无，临床将先兆子痫再分为重和不重两型。弥散性血管内凝血（DIC）和肝缺血能引起多种改变，即HELLP综合征，包括溶血（Hemolysis）、肝功能指标增高（Elevated Liver function）和血小板减少（Low Platelets）。虽然分娩即可治疗先兆子痫，但也有少数症候是刚分娩后出现的。

实验室检查不是预测先兆子痫是否发生的可靠依据，也不能对各种高血压性病变作出鉴别。血清尿酸水平被认为对先兆子痫的鉴定很实用，但在巢式病例－对照研究（nested-case control study）中，是不能以个人尿酸水平来对高血压进行分类的。

### 处理

暂时性妊娠性高血压的治疗是卧床休息、严格监护和必要时药物治疗。但何时启用降压药治疗，仍有争议。很多专家主张血压＞140/90 mmHg时即应进行药物治疗。药物治疗能使围生期死亡率和母亲严重高血压的发生减少。但对原有高血压者，尚未证明对先兆子痫的发生有何影响。妊娠期间降压药治疗经验见表253-1。但无论先兆子痫还是暂时性妊娠高血压，确切治疗都是分娩。但34周前分娩，也要从延长宫内发育对胎儿的好处细加权衡。

### 预防

虽然补钙和小剂量乙酰水杨酸（acetylsalicylic acid）预防先兆子痫似甚有效，但在研究中并未发现有何效益，至少美国的研究是这样。

## 慢性高血压

### 病因和流行病学

1%～5%孕妇有高血压，包括已知妊娠前即有高血压的妇女，妊娠最初20周内发生高血压的妇女，以及妊娠诱导高血压产后持续3月以上的妇女等。大多都是原发性高血压。少数继发性高血压，病因有肾

表 253-1

妊娠期间降压药的应用*

| 药物 | 妊娠期间用药安全性 | 说明 |
|---|---|---|
| **中枢性交感神经阻滞剂** | | |
| 甲基多巴 | ++++ | 广泛应用,也是妊娠期间所用降压药研究最多的一类,可使血管阻力减低而不影响母亲心排出量和子宫胎盘灌注 |
| 可乐定 | +++ | 用于妊娠期间慢性高血压尚未作过评估。妊娠末3月应用未见不良反应。但突然停药可能反弹 |
| **α 及 β 阻滞剂** | | |
| 拉贝洛尔 | ++++ | 几项试验中应用皆无不良效应。α 阻滞可使血管舒张(包括子宫胎盘血管),β 阻滞剂防止反射性心动过速。心排出量不变 |
| **β 阻滞剂** | | |
| 阿替洛尔,吲哚洛尔,美托洛尔,普萘洛尔 | +++ | 妊娠晚3月服用可能安全,但有发生新生儿心动过速、呼吸窘迫和低血糖报告。妊娠较早期应用,可能发生胎儿宫内发育停滞。阿替洛尔和美托洛尔在乳液中浓缩,普萘洛尔在乳液中浓度低 |
| **直接扩张动脉** | | |
| 肼屈嗪 | ++++ | 妊娠期间广泛应用,可使血管舒张及反射性心动过速。本品注射主要用于高血压的紧急治疗,或与甲基多巴或 β 阻滞剂合用治疗妊娠相关性高血压 |
| **钙通道阻滞剂** | | |
| 硝苯地平(最常用,因其主要在外周作用),地尔硫唑,维拉帕米 | +++ | 妊娠晚3月应用可能安全,能保持子宫胎盘灌注,可能还有安宫保胎作用。硝苯地平舌下用药,可致低血压和胎儿情况窘迫。不可与硫酸镁合用,以免降压过剧 |
| **利尿剂** | | |
| 氢氯噻嗪,氯噻酮,呋噻米 | ++ | 孕妇应用尚有争议。妊娠早期应用时,常因血压下降而停药。妊娠前已用者,可继续应用,但不应在妊娠期间开始启用。乳液中浓度低,但可能减少乳液生成 |
| **血管加压素转化酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂** | | |
| 卡托普利,赖诺普利,依那普利,洛沙坦,缬沙坦,坎地沙坦 | 0 | 孕妇禁用,因可致流产、胎儿死亡、畸形和新生儿肾衰竭。短期应用尚无不良反应报道,但只限妊娠首3月 |

*表中所列是妊娠期间肯定有效的药物。表中未列的降压药,孕妇应用也可能是安全的,但在确切了解前,仍以改用已列入安全用药表中的药物为宜。

内病变、肾动脉狭窄、主动脉缩窄、结缔组织病、Cushing病等。

妊娠期间嗜铬细胞瘤,报道例数虽还不到250例,但已造成可观发病率和死亡率。此瘤表现(头痛、出汗多、心悸等)与妊娠重合,因此妊娠34周前新发现的高血压,都应检查尿中儿茶酚胺(catecholamines)。

## 处理

慢性高血压妇女如正考虑妊娠,就不应给予血管紧张素转化酶抑制剂。原有高血压者,妊娠首3月中血压常下降,故降压药可以逐渐停服。药物治疗并未证明能防止先兆子痫,或使妊娠结局改善。因此可对血压进行监护,如达到150~160/100~110 mmHg阈界,必要时再恢复药物治疗。妊娠期间新诊断的慢性高血压,产后仍可持续3个月以上,据此即可与暂时性妊娠高血压鉴别。

## 预后和预防

虽然大多数高血压妇女妊娠皆无并发症,但发生胎盘早剥、宫内生长受限、胎儿夭亡等早产、围生期死亡和合并先兆子痫的风险增加。先兆子痫发生率因高血压轻重而异,有些病例组中发生率在50%以上。但轻度高血压妇女中,发生率只约15%。慢性高血

压妇女，特别是病程久远和伴有其他内科情况的，妊娠期间除家庭血压监测外，至少每周需随访2次，如血压突增（ >160/110 mmHg)，新发蛋白尿或更加重，或实验室检查又有新的改变，包括血小板计数 < 100 000mm，肝功能异常，肌酐水平增高（ >1.2 mg/dL）等，皆可提示合并先兆子痫。

## 心脏病

### 病因和流行病学

妊娠期间心脏病患病率约1%。西方国家先天性损害已超逾风湿性心脏病而成为最常见心脏病因。（心血管病详见本书卷Ⅷ有关章节。）

### 发病机制

了解正常妊娠时的血流动力学改变，就能理解病史和体检所见，预计妊娠对已有心脏病变的影响。妊娠期间心排出量增加30% ~50%，接近27周时增达高峰。增长是由于心率和搏出量增加，以及体循环阻力的减低。血容量也增多，血浆扩增度大于红细胞量，从而构成孕妇的生理性贫血。

过去心功能状态提示妊娠可能产生的影响。纽约心脏学会心功能Ⅰ、Ⅱ级的心脏病妇女（日常活动时无症状），一般都能耐受妊娠。由于体循环血管阻力减低，因此对回流性损害的耐受性比左心狭窄性损害的耐受性好。风险最大的是肺动脉高压（原发性或Eisenmenger综合征），右心排出受限的妇女。这类患者妊娠期间死亡率可达50%。

### 临床表现和处理

正常妊娠的表现可能就很像心脏病。半数以上正常妊娠都诉述呼吸困难。妊娠期间充血性心力衰竭的体征也常见。搏出量增加，大多数孕妇都能听到收缩期血流性杂音，正常孕妇中能听到 $S_3$ 的也大有人在。妊娠晚期由于心脏向左旋转，心电图可见前壁T波改变。但是这些临床上的发现也不能被忽视，因为半数以上的心脏问题变得明显是因为妊娠后心脏负荷增加。超声心动描记（echocardiography）包括经食管描记，孕妇都能充分耐受，妊娠期间的异常改变，可能需以此鉴定。

妊娠易致心律失常，房性和室性异位活动都可增多。但对心脏结构正常的妇女，改变都是良性的，无需处理。妊娠期间心律失常的治疗大多亦无何不同。只有症状已不能耐受，或已危及母亲或胎儿的健康时，才需药物治疗。心复律（cardioversion）对母亲和胎儿的风险并不增加，大多数抗心律失常药在妊娠期间亦无需禁忌。终止房室结性快速心律失常，可以安全应用腺苷（adenosine）。大多数Ⅰ类药物也是安全的。地高辛（digoxin）剂量一般都要增加，因为妊娠期间蛋白结合度减少，肾脏排出则趋增多。胺碘酮（amiodarone）孕妇不宜应用；像大多数抗心律失常药一样，胺碘酮也能通过胎盘，引起胎儿甲状腺肿、生长停滞和新生儿甲状腺功能不全。β阻滞剂和钙通道阻滞剂的应用，见上文高血压节。

有些心脏异常需单独考虑。Marfan综合征妇女，可因妊娠期间的结缔组织改变和高动力状态而使主动脉壁夹层形成的风险增加。但如妊娠前主动脉直径 <40 mm，风险即很小，也是可以接受的。主动脉缩窄已被修复的妇女，如上下肢血压差 <20 mm Hg，即可成功完成妊娠，发生先兆子痫的风险也与一般群体相似。妊娠期间缺血性心脏病罕见，每10 000名孕妇中约有1例。如有，一般还伴有吸食可卡因的劣习，或为急进性动脉硬化性血管病（如病程久远的1型糖尿病或高脂血症）。

围生期心肌病（peripartum cardiomyopathy）是指妊娠晚3月至产后6月内发生的球形扩张性心肌病。发生率为每4000次妊娠中约有1例。围生期心肌病的危险因素有肥胖、黑人遗传背景和此前多次妊娠史。病因不详，预后不一。总体来说，约1/3病情稳定，1/3病情发展，1/3可望改善。以后妊娠，复发和转归正常的情况都有报道。

### 预后

221例心脏病（不包括孤立性二尖瓣脱垂）妇女276次妊娠的回顾性研究显示：96%孕妇都是心功能Ⅰ、Ⅱ级的，约25%孕妇发生母亲或新生儿心脏不良事件。据临床和超声心动图检查，发生心脏事件的独立预测因素是：以前有过心脏事件，以前有过心律失常，心功能Ⅱ级以上，左心阻塞性病变，心肌功能不良等。无以上危险因素、有1项或1项以上预测因素时，母亲发生心脏事件的分别是3%，30%，66%。这些预测因素尚未作前瞻性落实，分析的队列中，肯定

有心脏问题的妇女也很少。但是所得结果与妊娠的血流动力学改变是符合的,还可结合具体损害,向心脏病妇女说明妊娠风险问题。

先天性心脏病妇女,还有一个预后问题,即子女中的复发率。总体来说,她们的子女先天性心脏病发生率要比正常增长6倍,即约10%风险。但发生率还因病变类型而异,因此应安排遗传咨询。

## 血栓栓塞症

### 流行病学

血栓栓塞症(thromboembolism)(深静脉血栓形成和肺栓塞)妊娠期间不常见,发生率为1500次妊娠中约有1例。但一旦发生,母亲发病率甚高,血栓栓塞症是妊娠非产科性主要致死病因。

### 发病机制

妊娠时的物理和生化改变,可使血块形成概率增加。妊娠期间静脉系统扩张,并因妊娠子宫的阻塞作用而使血流郁滞更为加剧。血浆中凝血因子、纤溶抑制剂和前凝血质(procoagulants)浓度都向有利于凝血的方向转变。有遗传性血栓形成倾向(hereditary thrombophilic disorder)(活化蛋白C抗性、蛋白C和蛋白S缺乏、抗凝血酶Ⅲ缺乏)的妇女,妊娠期间血栓形成发生率高。

抗磷脂抗体可使血小板活化,这些病人虽然部分凝血活酶时间延长,亦可发生血栓形成。患者易在妊娠期间发生胎盘血栓形成和梗死,导致复发性流产、宫内生长滞后、胎儿夭亡、重度先兆子痫、母亲动静脉血栓栓塞症等。

### 临床表现

妊娠期间深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞的症状与体征,敏感性和特异性皆低,加之下肢水肿又是很多正常妊娠的常有表现,更易疏漏。孕妇的DVT分布也有改变,即左腿发生明显为多。已证实有肺栓塞的孕妇,50%以上肺泡动脉氧梯度仍为正常,此中原委现仍未详。这个百分数比未妊患者大得多(2%~20%)。测定血气时要注意病人体位,因为妊娠晚3月时,动脉$PO_2$坐位约比卧位高出15 mmHg。

### 诊断

DVT和肺栓塞的诊断选项,不因妊娠而发生改变,包括非介入性检查(如压迫超声、多普勒、阻抗体积描记)、肺通气-灌注扫描、CT及磁共振成像(MRI)、肺血管造影等。侧卧位检查减少妊娠子宫影响,下肢非介入性检查操作即与未妊娠时相似。MRI已成功用于髂静脉和卵巢静脉血栓形成的检查。

选择肺栓塞诊断技术时,胎儿接触放射问题是应该考虑的。所幸大多数检查项目都能安全实施,风险甚微。通气和灌注扫描检查肺栓塞虽甚敏感,但特异性不高。扫描正常,足以排除诊断,但因常为低和未定结果,尚需另作测试。肺通气-灌注扫描所致胎儿辐射量约为40 mrads。胸部CT扫描时胎儿辐射量决定于子宫高度和肺成像低度。胎儿接触的辐射可能高达200 mrads,但通常不到20 mrads。肺血管造影仍不失为诊断肺栓塞的"金标准"法。在适当屏蔽下,由臂进入,胎儿暴露量约100 mrads。以上辐射量都较低,因为摄取腹部平片时胎儿的辐射量为240 mrads。构成损害的阈界尚未完全肯定,但一般认为辐射量须达约5 rad后,胎儿风险才会增高。

### 处理

血栓栓塞症的传统疗法是以普通肝素(unfractionated heparin)静脉注射开始,继以华法林(warfarin)口服抗凝。但华法林能引起一种胚胎病,特别是在胚胎第6~12周服用时。因此孕妇应予禁忌。普通肝素的大量带电分子,不能越过胎盘,累及胎儿,因此妊娠期间是以固定或校正皮下普通肝素作抗凝治疗。

低分子量(LMW)肝素虽费用较高,但因疗效一致,治疗时所需监护措施较少,并发症也较少,故能取代不分级肝素而为人所乐用。LMW肝素也不通过胎盘。虽然妊娠期间研究资料甚少,但像未孕病人一样,LMW肝素皮下注射也像传统普通肝素疗法一样有效。由于妊娠期间剂量尚未充分明确,因此注射后6小时应查抗因子Xa水平,监护治疗,以后每2周还须对剂量再作评估一次,直至分娩。

阵痛和分娩时,仍可保持皮下注射量,或改用小

剂量肝素静注(500 U/hr)。静脉注射普通肝素可以立即停药,必要时可用精蛋白(protamine)恢复。产后8小时即可恢复LMW肝素皮下注射,以后再持续6~12周。也可以在分娩后当晚开始启用华法林,而与肝素治疗重合,并按常规监护。服用华法林期间,可以安全授乳,因为只会有一种灭活代谢物进入乳液。

肝素治疗的风险是血小板减少和骨质稀少(osteopenia)。以普通肝素治疗的病例中,2%发生肝素诱导的血小板减少。虽然血小板减少,但临床却表现为动、静脉的血栓形成。如发现血小板减少即有可疑,确诊须测定作为病因的肝素诱导性抗体。LMW肝素的发病风险虽较小,但如在普通肝素治疗期间发生肝素诱导的血小板减少,也不能以LMW肝素取代。肝素剂量>20 000 U/d持续3月以上,即可发生骨质稀少,如用LMW肝素,此症发生风险也较小。

## 预防

妊娠期间发生深静脉血栓形成(DVT)的妇女,须对其超凝状态(hypercoagulable state)进行评估。因为妊娠期间有过DVT史,有遗传性血栓形成倾向,或有抗磷脂抗体存在的妇女,以后妊娠时发生DVT的风险也会明显增高。预防指征和以何法预防为好,尚未明确。有人皮下注射普通肝素,5000~7500单位每日2次;用于预防的肝素水平应为0.08~0.20 U/mL(注射后3小时水平)。为达此水平,每个妊娠三月段常需增加2500单位。近来改用LMW肝素,所用固定剂量略小于DVT治疗时,相当于外科病人所用预防剂量。有抗磷脂抗体的孕妇,处理须视过去是否有过问题或相关情况而定。但最低限度应给予小剂量乙酰水杨酸(阿司匹林)。上次妊娠有过血栓栓塞性病变的妇女,应给予乙酰水杨酸和预防性肝素。如对肝素禁忌(如已有血小板减少),可以小剂量乙酰水杨酸加泼尼松和静脉注射免疫球蛋白G。

# 哮喘

## 流行病学

哮喘(asthma)(第84章)是妊娠期间最常见的慢性呼吸道病,患病率约1%~7%。

## 发病机制和临床表现

妊娠时的生理改变既可使反应性气道病减轻,也能使之加重,但一般说来妊娠时肺功能改变甚微,包括FEV和最大呼气峰流速(PEFR)。妊娠期间哮喘病程经过不一,不能从病人表现作出预测。总的说来,约1/3妇女保持稳定,1/3改善,1/3加剧。病情较重并在过去妊娠时有加剧史的妇女,妊娠期间病情恶化的风险最大。由于情况如何难以预测,因此一切哮喘妇女妊娠时都应给予更严密的监护。

## 处理

孕妇哮喘的处理与非孕妇相似。哮喘常用治疗药见表253-2,对其在妊娠时的应用亦有说明。哮喘妇女约50%妊娠时无需用药。如需用药,与非孕妇治疗相似。$\beta_2$激动剂吸入和口服,妊娠期间都可应用。较大剂量时都有安宫保胎作用,很少有抑制分娩的报道。色甘酸钠(cromolyn sodium)吸入仍可继续。氨茶碱(Theophylline)虽能通过胎盘,但除极少新生儿颤动现象(newborn jitteriness)报道外,孕妇应用实甚安全,不过随着妊娠的推进,对氨茶碱的清除效能减低,故须注意监测药物水平。最好是保持在5~12 μg/mL水平。为减少吸收上的变异性,最好选用有商标的制品(branded products)。

母亲缺氧、碳酸过少和碱血症都对胎儿有害。加剧时应及早峻治,脉搏氧饱和度<95%或$PaO_2$<75 mmHg时应给氧。可使情况恶化的典型激发因素是呼吸道感染和胃食管回流。妊娠期间由于激素改变,食管下括约肌松弛,故1/3以上妊娠有过回流症状。除尼扎替丁(nizatidine)外,组胺2型受体拮抗剂妊娠期间皆可安全应用。质子泵抑制剂在妊娠期间的应用经验仍很少。虽然看来也是安全可用的,但仍以在$H_2$阻滞剂治疗无效后再来动用为宜。孕妇发生鼻窦炎(sinusitis)的概率6倍于常人,而其临床表现又未必与未妊情况时相同,故须提高警觉。孕妇支气管肺感染可以红霉素(勿用依托酯〈estolate ester〉)、青霉素类及第一、二代头孢菌素治疗。阿奇霉素是不能用青霉素类及头孢菌素类病人的替换用药,四环素、TMP/SMZ及氟喹酮类皆须禁忌。

皮质类固醇无论吸入还是系统用药,孕妇皆可应用。皮质类固醇吸入,可使妊娠期间哮喘加剧次数减

表 253-2

妊娠期间哮喘的药物治疗

| 治疗 | 说明 |
|---|---|
| 脱敏或免疫疗法（"变应弹"） | 现行治疗仍可继续。但皮试和新加治疗则须避免。减少与外界刺激物和变应原的接触仍须强调 |
| 抗组胺药（氯苯那敏和曲吡那敏较好；如需减少镇静作用，应选用非镇静性药物） | 较早抗组胺药有关信息较多。镇静作用小的新药，是根据有限的临床和动物试验资料作出推介的 |
| 色甘酸钠（奈多罗米尚无资料） | 吸收率<10%。妊娠期间副作用尚无报道 |
| 茶碱 | 妊娠期间分布和清除都有改变，每月须校验药物水平一次。能通过胎盘；母体治疗水平时亦偶有新生儿中毒报告 |
| β-激动剂（沙丁胺醇，奥西那林，特布他林；沙美特罗尚无资料） | 妊娠期间应用安全。偶有抑制宫缩的报道 |
| 异丙托铵吸入 | 妊娠期间应用资料极少，但可能是安全的 |
| 抗白三烯药（扎鲁司特，孟鲁司特，齐留通） | 尚无人类资料。齐留通动物试验有不良反应，不宜用于孕妇 |
| 皮质类固醇吸入（倍氯米松〈研究最多〉，布地奈德） | 妊娠期间规律服用可使哮喘加剧减少 |
| 口服避孕药 | 必要时可以安全服用。泼尼松90%都被胎盘灭活，减少胎儿接触。倍氯米松不在胎盘11-氧化，故促进胎肺成熟以本品为宜 |

少。吸入类固醇中，应用最广的是倍氯米松（beclomethasone），也是较好的药物。应用皮质类固醇虽有潜在风险，但比起哮喘恶化对妊娠的危害来说，就微不足道了。而且泼尼松还能由胎盘代谢，这也使胎儿接触活性药物的机会大为减少。泼尼松的母－胎梯度是10:1。临近足月时口服皮质类固醇的孕妇，分娩时需用"应激量"（sterss dose）。母亲授乳期间哮喘治疗无需改变。治疗反应性气道病所用药物，婴儿经乳液接触的量比出生前经胎盘接触的量还要小。

### 预后

在现代治疗和严防缺氧的情况下，因哮喘而使孕妇和胎儿增添的风险一般甚小。产前和产后出血风险略高，需用皮质类固醇者，更易发生妊娠相关性高血压。哮喘妇女所生子女，较易发生高胆红素血症（hyperbilirubinemia）。

## 甲状腺病（第239章）

胎儿甲状腺发育与母亲激素水平无关，因为甲状腺激素和促甲状腺素（TSH）都不能通过胎盘。甲状腺激素对胎儿脑成熟作用的关键时期是出生前1月到生后第1年。甲状腺激素虽不能通过胎盘，但抗甲状腺治疗药物却能通过胎盘。两种情况都是治疗母亲甲状腺病时必须考虑到的。妊娠可使母亲甲状腺功能的某些指标发生改变。妊娠期间甲状腺结合球蛋白增加，致使总甲状腺素增高而$T_3$树脂摄取减低。但游离甲状腺素和计算的甲状腺指标仍能准确反映妊娠期间的甲状腺功能。TSH水平改变很轻，仍可用于甲状腺功能不全的筛检，评估甲状腺激素补偿是否充分。

## 甲状腺功能不全

### 流行病学

甲状腺功能不全常与排卵停止有关，可使生育能力减低。故未经矫治的甲状腺功能不全与妊娠很少同时出现。

### 处理

接受甲状腺补偿疗法的妇女，每个妊娠3月期都应作一次TSH水平监测。约20%妇女妊娠期间需增量。铁能抑制左甲状腺素（levothyroxine）的吸收，因此要提醒孕妇：甲状腺补偿药物与产前所服已添加铁剂的孕妇维生素制品的服用至少须间隔2小时。

## 甲状腺功能亢进

### 流行病学

妊娠期间甲状腺功能亢进发生率是0.02%～0.3%，也是妊娠期间次常见内分泌病（居糖尿病后）。

## 病因

甲状腺功能亢进的孕妇,可能有 Graves 病。hCG 与 TSH 的 α-亚单位相同,故 hCG 与 TSH 有弱交叉反应。葡萄胎(molar pregnancy)时 hCG 水平增高,也是发生甲亢的罕见病因。

## 临床表现

甲亢的某些表现(如心动过速、发热感、乏力)也是正常妊娠时可能发生的。与传统的消瘦症状相反,妊娠期间甲亢体重可能反而轻度增加。此时甲亢的一般临床表现虽不多,但矫治孕妇甲亢,仍可使母亲和胎儿明显改善。因此对孕妇进行甲状腺功能检查的门槛应放低。

## 处理

妊娠期间不可作甲状腺扫描。孕妇甲亢可用丙硫氧嘧啶(propylthiouracil;PTU)治疗。放射性碘孕妇绝对禁忌,因为它也会作用于胎儿。甲亢的手术治疗应只限于药物治疗发生并发症的特殊情况。

药物治疗一般以 PTU 100 mg 每日 3 次开始,以后按测得的甲状腺激素水平增减。选用 PTU,是因为甲巯咪唑(methimazole)治疗时偶有皮肤发育不良(aplasia cutis)的报道,胎盘对 PTU 的通透性也较低。初治时可能要暂时以 β-阻滞剂控制症状。PTU 治疗下,甲状腺激素水平一般可在 3~4 周内减低,此时剂量亦可抽减为 50 mg 每日 3 次。甲状腺功能每月监测一次,治疗目的是以最低 PTU 量,使母亲甲状腺激素保持在正常范围的高水平。

PTU 能通过胎盘,甲状腺素和 TSH 则不能通过。因此产前 PTU 剂量 >100 mg/d,有发生新生儿甲状腺肿的风险。由于妊娠的"免疫抑制"作用,PTU 剂量一般都能抽减,约 1/3 孕妇到妊娠晚 3 月 PTU 治疗都可停止。PTU(日量在 450 mg 以下)和甲巯咪唑(日量可达 20 mg)授乳时似能安全服用,但为减少潜在作用,刚停哺乳时应服抗甲状腺药。

## 预后

由于产后 Graves 病可能加剧,此时又已无需考虑胎儿接触问题,因此很多医师产后都凭经验为 PTU 增量。新生儿 Graves 病不常见,所生子女中约 2% 有之。但是由于 PTU 的残余影响,病情要到生后 2 周才会明显。

# 产后甲状腺功能失常

## 流行病学

产后当年,约 5% ~10% 妇女发生产后甲状腺功能失常。有产后甲状腺功能失常的个人或家庭史。甲状腺肿(这不是妊娠期间正常会有的)及有抗微粒体抗体检出者风险增加。以后妊娠时的复发率约 50%。

## 发生机制、处理和预后

产后甲状腺功能失常时,患者原有自身免疫性甲状腺病也会突发,一般在产后 6~12 周发生暂时性甲状腺功能亢进,碘摄取率减低。由于甲亢为自限性,故一般只需以 β-阻滞剂对症处理。甲亢后又常继以甲状腺功能减退,所幸也常是暂时性的。甲状腺功能减退虽非持久性,甲状腺激素替代疗法也不宜废弃,但启用补偿疗法 6 月后,仍宜试行停药。有些人的甲状腺功能不全可能是永久性的。

# **糖尿病**(第 242 章)

## 定义、诊断和流行病学

所有妊娠中,约 3% 伴有糖尿病。这些人 90% 以上都有妊娠期糖尿病(GDM),它的含义是妊娠期间发现的葡萄糖耐受不良,约见于 14% 孕妇。发生 GDM 的危险因素有肥胖、年龄 35 岁以上、2 型糖尿病家族史和以前生过大体重(>9 磅)婴儿。妊娠前即有糖尿病的,大多是 2 型糖尿病。

妊娠糖尿病(gestational diabetes)诊断时无症状。是否应作 GDM 筛检,尚有争议。近来第 4 次妊娠糖尿病国际研讨会宣布取消对 GDM 低风险(<2%)妇女进行筛检的建议,包括 25 岁以下,不胖、无糖尿病个人史或无产科不良产史以及一级血亲中无糖尿病者的妇女。美国疾病防控中心(CDC)建议所有孕妇

都应在妊娠24～28周时,口服葡萄糖50 g,测定1小时后血糖水平。如血清葡萄糖水平>140 mg/dL,或全血葡萄糖水平>170 mg/dL,即考虑阳性。按此界定标准,检测的敏感性90%,特异性80%。再由100 g 3小时葡萄糖耐量试验确认GDM的存在。

White分类法是按糖尿病持续时间、治疗和有无视视网膜病、肾病、心脏病而对妊娠期间糖尿病所作分类。A类指有GDM。B类和C类为需用胰岛素但

**表253-3**

**妊娠期间新发黄疸的病因***

| 诊断 | 发生率 | 症状和体征 | 实验室检查 | 处理 | 母亲和胎儿转归 |
|---|---|---|---|---|---|
| 病毒性肝炎(甲、乙、丙、丁型) | 妊娠时黄疸主要病因,孕妇黄疸半数出此。每千次妊娠中约有急性乙肝1例,急性甲或丙肝1例 | 妊娠期间病毒性肝炎自然病史并无改变,症候典型。慢性HBV携带者妊娠经过一般正常,除非尚有慢性肝炎。如无肝硬化,慢性丙肝不会累及妊娠,妊娠也不会影响丙肝的自然病史 | 妊娠不改变血清学诊断。肝功能改变亦与未孕病人相同 | 支持疗法及处理原则与未妊病人相似。分娩时如有可能传播HBV,应为新生儿作被动(乙肝免疫球蛋白)及主动(乙肝疫苗)免疫接种。但丙肝尚无类似处理法 | 母亲甲、乙、丙、丁型肝炎转归与未孕者相似。分娩时新生儿可能受到垂直传染 |
| 妊娠期间肝内胆汁淤积(IHCP) | 妊娠时黄疸次常见病因。发生率因种族背景而异(美国孕妇为0.1%,智利孕妇为20%,黑人妇女罕见) | 一般在妊娠末3月出现,全身常于掌、跖开始。瘙痒发生2周后,约30%出现黄疸 | 胆红素不致高过5 mg/dL,转氨酶增高2～10倍,碱性磷酸酶增高4倍 | 维生素K注射+熊去氧胆酸(UDCA)可使瘙痒减轻,肝功能好转,但未证明能使转归发生改变。小规模试验显示S-腺苷甲硫氨酸(SAMe)、地塞米松及瓜尔胶治疗无益 | 母亲发病率未增,但胎儿早熟、窘迫及围生期夭亡增多。产后2日至2周消失。以后妊娠大多还会再发 |
| 先兆子痫及HELLP综合征加偶发肝破裂 | 先兆子痫发生在妊娠中晚期和晚期(常比AFLP发生早),其中约4%～12%发生HELLP。每万次妊娠中肝破裂约5例 | 恶心呕吐、右上腹痛及其他先兆子痫症候(高血压,反射亢进)。急性腹痛和休克提示肝破裂。超声、CT和MRI都有检出肝破裂的报道 | 转氨酶增高2～10倍,碱性磷酸酶增高1～10倍。血小板计数<100 000/mm$^3$伴有微血管病性贫血和弥漫性血管内凝血。溶血可使胆红素及乳酸脱氢酶水平增高 | 分娩及先兆子痫其他疗法。产后病情可能暂时加剧,以后数日即可取得改善 | 母亲死亡率2%,早产及围生期死亡率5%～30%。以后复发率约5%。肝破裂时母亲死亡率50%,支持疗法,必要时手术 |
| 妊娠期急性脂肪肝(AFLP) | 每13 000次妊娠中约有1例,发生在妊娠末3月后期,病例报道提示有些AFLP是线粒体脂肪酸代谢先天性异常所致 | 不适,恶心呕吐,上腹痛等。可能有肝性脑病症候。右上腹部压痛 | 转氨酶增高1～5倍,碱性磷酸酶2～8倍。白细胞数>15 000;血小板常<100 000。可能出现低血糖和弥漫性血管内凝血。超声及CT可能提示AFLP,但敏感性<50% | 分娩及支持疗法 | 母亲和胎儿死亡率都近20%。如母亲幸存,产后肝功能迅速恢复正常。据有限资料,再次妊娠一般不致复发。AFLP孕妇所生子女有些是长链3-羟酰-CoA脱氢酶纯合子(线粒体脂酸代谢破坏性缺陷),此症杂合子则可致AFLP |

**表 253-3**

**妊娠期间新发黄疸的病因***(续)

| 诊断 | 发生率 | 症状和体征 | 实验室检查 | 处理 | 母亲和胎儿转归 |
|---|---|---|---|---|---|
| 胆总管结石 | 约占妊娠期黄疸的7% | 临床症候未因妊娠而改变 | 实验室检查所见与未妊者相似。超声可见异常,但其在视诊上的缺陷亦与未妊者同 | 妊娠晚期子宫增大使手术难度增加;可作由内镜逆行胆胰管造影及括约肌切开术,但须注意减少荧屏透视并适当屏蔽 | 如能解除梗阻,母亲和胎儿转归不致受到此症的不利影响 |

* 其他还需考虑的有药物性肝炎,Budd-Chiari 综合征,原有慢性肝病等。
HELLP = 溶血、肝功能异常、血小板计数减低。

无糖尿病其他并发症。其他是妊娠期最易发生并发症的 D 类(良性视网膜病)、F 类(肾病)、R 类(增殖性视网膜病)和 H 类(心脏病)。

## 发生机制

器官发生是在妊娠首 3 月早期,此时对血糖的严格控制可使先天性畸形和流产的发生减少,因此糖尿病妇女如考虑妊娠,妊娠早期把血糖控制在最佳水平尤为重要。至少怀孕前 2 月,应使血红蛋白 $A_{IC}$ 达到正常。口服降糖药的妇女,妊前即应改用胰岛素,因为口服降糖药能通过胎盘,可能致畸,还能使胎儿发生持续性高胰岛素血症。

## 处理

治疗目的是严格控制葡萄糖水平,使空腹和饭前毛细血管血糖水平保持在约 65 mg/dL(相当于血浆浓度 75 mg/dL),饭后 1 小时 < 120 mg/dL(血浆浓度 <140 mg/dL)。孕妇要能自行监测血糖水平,每日测定数次(空腹、早餐后、下午、晚上;早晨血糖增高时,还需加测午夜血糖)。每月测定的糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin)水平,应与正常妇女中的改变平行,妊娠期间约减低 20%。酮血症(ketonemia)对胎儿有不利影响,故必须防止饥饿性酮症和体重减轻。妊娠早期,为强化对病人的教育和血糖控制,可能以住院为宜。其他住院指征是恶心呕吐、血糖控制不良(调整胰岛素剂量亦无效验)和持续酮症。

根据标准体重推荐的膳食为 30 ~ 35 千卡/(公斤·日),碳水化合物 40% ~50%,蛋白 20%,脂肪 30% ~40%。热量分解为一日三餐和 3 次小吃,即早餐 10%,午餐 30%,晚餐 30%,每次小吃各 10%。低强度有氧运动对 GDM 的好处,现正研究中;肥胖妇女的 GDM,宜对热量摄入稍加节制[如 25 千卡/(公斤·日)]。

约 15% GDM 妇女妊娠期间需用胰岛素。通常是在 2 周内两次测得的空腹血糖 > 105 mg/dL,或饭后 2 小时 > 120 mg/dL 时启用胰岛素治疗。初用人胰岛素剂量是 0.3 ~0.7 U/kg(按妊娠前体重)。人胰岛素每日注射 2 ~3 次。以速效和中效胰岛素联合应用,每日注射 2 ~4 次。这是一般原则,各人需要不尽相同。通常在妊娠首 3 月胰岛素需要量稍有减低,以后渐增,足月时需用量约比妊前高出 50%,2 型糖尿病者增加更多。她们可能还因胰岛素抵抗的存在,所需胰岛素量高出很多,如达 2 U/(kg·d)。

产后胰岛素需要减少,可能有 1 ~3 日无需胰岛素。产后 1 周胰岛素减低约 50%。为防止低血糖,应持续静脉输注葡萄糖,每小时监测葡萄糖一次。产后数日,胰岛素需要量减至 0.6 U/(kg·d)。授乳及不授乳期碳水化合物需要量分别约为 27 和 25 千卡/(kg·d)。

## 预后

无并发症的 1 型糖尿病(White 分类 B 类、C 类)妇女,妊娠经过良好,但母亲风险(加速型视网膜病、先兆子痫、肾盂肾炎)突发胎死宫内和围产期死亡率稍见增加。虽经精心处理,糖尿病孕妇的子女,合并先天性畸形的仍有 6% ~10%。母亲发病危险因素和妊娠相对禁忌证有已确诊肾病(肌酐 >2.0 mg/dL 或尿蛋白 >2 g/d)、不能控制的高血压、严重胃轻瘫(gastroparesis)和动脉硬化性血管病。如肌酐清除率 <80 mL/min 或尿蛋白 >2 g/d,约 50% 妇女妊娠期间肾功能障碍将会加重,并为永久性。由于糖尿病性视网膜病中约 10% ~50% 还将发展,因此每个妊娠 3 月期都应安排眼科专家会诊。

GDM妇女一般在产后血糖立即恢复正常。产后约2月,应再追查空腹血糖。这些妇女约2/3在以后妊娠时还将发生GDM,约50%在此后15年中将发生糖尿病。

## 肝病

妊娠期间肝功能检查大多都无改变。谷丙转氨酶、天冬氨酸转氨酶、γ-谷氨酰转肽酶和胆红素等,妊娠期间轻度减低。碱性磷酸酶(主要源出胎盘)妊娠首、中3月缓渐增高,至足月时可达正常4倍。由于血浆容量的扩增,血清白蛋白减低10%~50%。

## 妊娠期间新发黄疸

### 病因和流行病学

每2000次妊娠中,约有1例发生黄疸。孕妇黄疸的检查不同,是由于情况特殊,这些与妊娠相关的危及生命的肝病,亟待确诊和治疗。妊娠期间新发黄疸的常见病因及其特征见表253-3。

### 临床表现、诊断和处理

病毒性肝炎是妊娠期黄疸最常见病因,约占孕妇黄疸的50%。整个妊娠期都可发生,妊娠各期发生率大致相当。所有病毒性肝炎(包括甲、乙、丙、丁诸型)的自然病程,妊娠期间并无改变,血清学诊断亦无不同。乙型肝炎能在分娩时传播给新生儿。为新生儿注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗,能防止乙肝的垂直传播。丙型肝炎的传播情况不一,有些统计高达36%。病毒RNA定量可对此风险作出分类。未检出病毒RNA的妇女,不会传播该感染,而测得效价>100万拷贝/mL的,传播风险最大。对丙肝还没有类似乙肝那样的预防疗法。戊型肝炎是水源性感染,发展中国家和地区洪水后可能发生。戊型肝炎妇女妊娠,死亡率比其他型肝炎明显为高(可达20%),原因不详。

其他与妊娠有关的黄疸病因包括妊娠期肝内胆汁淤积症、先兆子痫、HELLP综合征、妊娠期间急性脂肪肝、肝破裂等。主要都发生在妊娠晚3月。妊娠首3月的妊娠剧吐(hyperemesis gravidarum)也能引起黄疸。但由其临床表现一般即能提示诊断,营养改善后不出数日即可消失。

超声检查是妊娠期间重要非介入性检查技术,能发现胆道病、胆管扩张和肝包膜下血肿。还能由肝脏表现提示脂肪浸润、质块性损害和肝硬化。这对急性脂肪肝虽有助于诊断,但超声和CT检查妊娠时急性脂肪肝的敏感性都不高,确诊可能仍需肝活检。

胆石症(cholelithiasis)约见于5%孕妇,妊娠期间发生黄疸的,约7%有胆总管结石(choledocholithiasis)。胆石症的症状未因妊娠而有何改变。妊娠首、中3月,都能安全施行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy)。妊娠末3月,由于子宫增大,手术操作较难,此时可在减少荧屏透视和适当屏蔽下,作内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography)和括约肌切开术(sphincterotomy)。

### 推荐阅读


Lee RV, Rosene-Montella K, Barbour LA, et al. Medical Care of the Pregnant Patient, Philadelphia: American College of Physicians, 2000.
美国医师学会2000年《妊娠病人内科处理》手册,对妊娠期间内科问题的处理论述甚详。

Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest, 2003, 111: 649-658.
胎盘可溶性fms样酪氨酸激酶1(sFlt 1)过多与先兆子痫时的内皮功能失常、高血压及蛋白尿有关,故循环中Sflt 1增多与先兆子痫的发生有关。

Reimold SC, Rutherford JD. Clinical practice. Valvular heart disease in pregnancy. N Engl J Med, 2003, 349: 52-59.
孕妇瓣膜性心脏病综述。

Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, et al. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. Hypertens Pregnancy, 2003, 22: 109-127.
有关妊娠期间高血压的专题研究报道。


(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,杨婷,高振渊 校)

# 第 254 章

# 妊娠与 HIV

Stephen A. Spector

世界卫生组织(WHO)和联合国艾滋病规划署(UNAIDS)估计,到2001年末,感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的人数已超过4000万,性事活跃的15~49岁年龄组中,每100人即有1人感染。总体说来,每天约有15 000人新感染HIV,其中47%为妇女,95%以上都在发展中国家。向疾病控制中心(CDC)上报的60万例以上获得性免疫缺陷综合征(AIDS)中,15%是女性,已成为24~44岁妇女位居第五的最常见死因(第412章)。

孕妇有向新生儿传播HIV的风险,接触HIV的婴儿如不作干预,约25%将被感染。母婴感染发生的确切时机现仍未详。估计发达国家最可能的情况是约1/3感染发生在宫内,2/3发生在分娩中。可使母婴传播增多的危险因素是$CD4^+$淋巴细胞计数减低,HIV RNA负荷增高,有活动性性传播疾病存在,羊膜破裂4小时以上,早产等。所有危险因素中,决定母婴传播的最重要因素是血浆HIV RNA负荷。

HIV还可通过乳汁传播。在发展中国家,大多数HIV感染妇女以乳汁喂养婴儿,这种传播方式占到婴幼儿感染的1/3。一些专家认为在发展中国家纯母乳喂养的好处要大于通过授乳感染HIV的风险(在6个月~24个月估计为5%)。一些研究者认为纯母乳喂养可降低感染母亲传染给其婴儿的风险,这仍需要通过前瞻性临床试验来证实。因此,多数专家相信应进行适当的替代喂养以阻止HIV的母婴传播。在发展中国家,应强烈阻止HIV感染妇女对她们的新生儿进行母乳喂养。

## 妊娠期间抗反转录病毒药的应用

感染HIV孕妇的治疗是基于这样的前提提出的,即已知对她有利的疗法,不应因妊娠而废止,除非已知它对母亲或婴儿是有害的(第421章)。因此除非有制止抗反转录病毒治疗的特殊理由,所有孕妇都应给予最佳联合治疗,一般包括两种反转录酶抑制剂(reverse transcriptase inhibitors)和一种蛋白酶抑制剂(protease inhibitors)。如有可能,两种反转录酶抑制剂中一种应为齐多夫定(zidovudine),因为这是目前唯一已证明能减少垂直传播、母婴都能安全应用的药物。据美国儿科AIDS临床研究组提出的一份对照试验报告(PACTG 076),接受安慰剂的母亲和婴儿,有25%婴儿感染HIV,而接受齐多夫定的母婴,婴儿受染率是8%。●PACTG 076研究中所用治疗方案,归纳如图254-1。干预涉及以下3方面:(1)母亲在妊娠期间接受齐多夫定治疗;(2)分娩时静脉注射齐多夫定;(3)婴儿生后口服齐多夫定6周。●现在还不清楚3项干预中各项分别起到多大作用,因为如有可能3项都要用上。

另一项研究(PACTG 185)中,齐多夫定干预防止传播的功能还要好些,可使母婴传播减至约5%。加

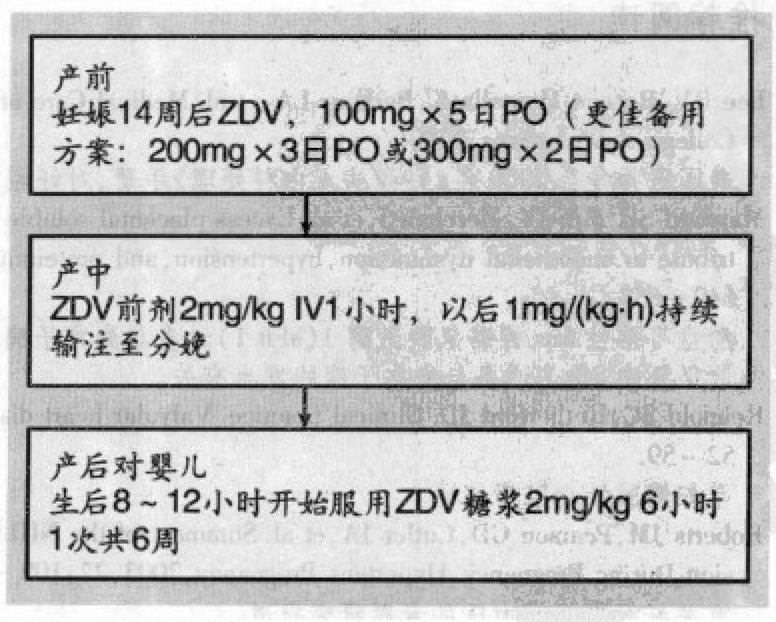



**图254-1** 防止母婴HIV传播的PACTG 076齐多夫定方案。PO=口服;ZDV=齐多夫定。

用HIV特异性免疫球蛋白,收效并不比单用齐多夫定更好。泰国有一项研究证明:母亲只在妊娠末月应用齐多夫定,也能使母婴传播减少。以上资料说明:妊娠任何阶段确定HIV感染的妇女,都需继续应用齐多夫定,减少围生期传播风险。●但是这种作法只是次优处置,还应让母婴尽可能接受PACTG的完整治疗方案。

PACTG 076研究中所用齐多夫定治疗方案,是按1989年成人齐多夫定常规量提出的,即100 mg每日5次。现在倡导的给药方法是齐多夫定200 mg每日3次,或300 mg每日2次,收效相同,因此主张孕妇按此法服药。

泰国对非哺乳妇女所作齐多夫定短程治疗是从妊娠36周起齐多夫定300 mg每日2次,产程中300 mg 3小时1次,可使传染率减至9%。另一项研究是以4套方案,比较产前即妊娠28周或36周开始,产中口服,新生儿生后3日或6周的齐多夫定疗效。结果发现最长方案(产前28周开始,婴儿治疗6周)比其他方案明显为优,传染率为4%。第3项研究是非洲进行的,感染HIV的妇女中,73%为孩子哺乳,妊娠36周开始齐多夫定与拉米夫定(lamivudine;3TC)联合治疗,产中口服,产后母婴皆服11周,结果是使婴儿6周龄时的感染率减至6%。但由于哺乳率高,到18月龄时,婴儿受染已达15%,其中感染或死亡者19%。

还有一项研究证明:感染HIV的妊娠晚期及产程中妇女,产中和产后应用齐多夫定与拉米夫定或奈韦拉平(nevirapine),也能使传染减少。在一项非洲母婴队列研究中,母亲在生产中应用齐多夫定,产后对哺乳母亲和婴儿用药1周,结果发现婴儿6周龄时受染率由安慰剂组的17%,减至治疗组的6%。需要指出的是:在这项试验中,只给母亲应用齐多夫定和拉米夫定,未能减少对婴儿的传播。而在乌干达进行的另一项研究是在产程开始时,给母亲一次性奈韦拉平200 mg,并在婴儿出生后20~72小时内给予一次性奈韦拉平2 mg/kg,则可使6周龄时的受染率减至12%。●

美国和其他发达国家通常是以联合疗法比较两种核苷反转录酶抑制剂与一种蛋白酶抑制剂,母亲于妊娠中3月开始用药,产中再用齐多夫定,婴儿给予齐多夫定6周,结果是使母婴传染率降至2%以下。接受围生期护理和产前抗反转录病毒治疗并能安全实施剖腹产的妇女,加用奈韦拉平也不能得到更多效益(PACTG 316)。

感染HIV孕妇的最佳药物治疗应该是通过抗反转录病毒治疗,使血浆HIV RNA负荷<400拷贝/mL,为此一般须用两种核苷反转录酶抑制剂和一种蛋白酶抑制剂。联合抗反转录病毒疗法推出前的研究一般都显示:婴儿如果是在羊膜破裂前由剖腹产娩出的,可使HIV的母婴传染率减低。近来则发现:血浆HIV RNA负荷<1000拷贝/mL的妇女,剖腹产也不会使预防效益更为提高。不仅如此,宫缩发动或羊膜破裂后实施的非择期性剖腹产所生婴儿,感染率并不比阴道分娩的婴儿明显减低。

虽然抗反转录病毒药物在减少母婴传播上已证明极为有效,短程应用对母婴都很安全,但对婴儿的长期影响如何,则仍待澄清,而这些孩子绝大多数是未被HIV感染的。因此妊娠期间是否应作抗反转录病毒治疗,保健医师应向她充分说明治疗的得失利弊,再由她作出决定。感染HIV妇女所生婴儿,应由对儿童HIV感染的治疗有经验的保健医师随访,或提供咨询。已确定受到感染的婴儿,应按CDC发布的《抗反转录病毒药物在儿科HIV感染中应用准则》给予治疗。

## 可能需对HIV感染妇女的常规治疗作出调整的情况

### 过去未经抗反转录病毒治疗的HIV感染孕妇

完成常规临床、免疫和病毒学检查后,应就抗反转录病毒治疗提出建议。所有孕妇都应建议包括三个部分的齐多夫定化疗方案。如果这位孕妇的血浆HIV RNA负荷>1000拷贝/mL,则应另加一种核苷反转录酶抑制剂和一种蛋白酶抑制剂。是否采用联合抗反转录病毒治疗,应在充分了解治疗的风险与获益后,再作决定。目前多数HIV专家推荐的抗反转录病毒疗法中都包括齐多夫定,但近来的研究证明其他核苷反转录酶抑制剂如去羟肌苷(didanosine)和司他夫定(stavudine)也能收效。有些HIV专家主张妊娠首3月(胚胎器官发生期)即应开始抗反转录病毒

治疗，以减少胎儿风险。如果孕妇的 HIV 病尚未发展到启动抗反转录病毒治疗的现行标准（$CD4^+$ 淋巴细胞计数 >350/μL，血浆 HIV RNA <55 000/mL），有些专家主张产后治疗即可停止。如拟停止 HIV 治疗，所有抗反转录病毒药物都应同时停用，以减少对药物发生耐药性的风险。

### 已知感染 HIV，此前未经抗反转录病毒治疗的妊娠晚期（约 36 周）妇女

妊娠晚期见到的 HIV 感染妇女，应作血浆 HIV RNA 水平和 $CD4^+$ 淋巴细胞计数。这样的孕妇应开始抗反转录病毒治疗，用药至少须包含齐多夫定，但多数专家主张要 3 药联治，包括两种核苷反转录酶抑制剂和一种蛋白酶抑制剂。如到预产期前后 RNA 负荷量估计仍不少于 1000 拷贝/mL，应考虑择期剖腹产。分娩期间和产后婴儿应按 PACTG 076 方案处置。

### 虽经抗反转录病毒治疗妊娠 36 周时的病毒负荷量仍 >1000 拷贝/mL 的妇女

如检查时血浆 HIV RNA 负荷正在减低，现行抗反转录病毒治疗仍应继续。但如病毒量远高于 1000 拷贝/mL，不可能在分娩时降至 1000 拷贝/mL 以下，应与她协商择期剖宫产，以减少分娩时婴儿受染风险。产时和产后婴儿应按 PACTG 076 方案处置。

### 感染 HIV 妇女妊娠期间的抗反转录病毒治疗

正在接受抗反转录病毒治疗的妇女，确定妊娠后，抗反转录病毒治疗仍应继续进行。如在妊娠首 3 月中确定妊娠，应向病人说明此时应用抗反转录病毒的可能风险。如需停止治疗，所有药物都应停止，恢复治疗时再同时应用，以防发生耐药性。如现行抗反转录病毒疗法中未包括齐多夫定，应待妊娠 14 周后，再考虑改用或加用本品。如果此前的抗反转录病毒治疗未使血浆 HIV RNA 减至 400 拷贝/mL 以下，现在给予的治疗一般应为 3 药联治，至少包括两种不同类别的药物，其中至少有两种是新药。如能作药敏试验，应以已知对病毒敏感的药物开始治疗。

### 感染 HIV 孕妇此前未经治疗现已临产时

现在对这类妇女虽有几种治疗选项可供考虑，但要注意胎儿可能已由胎盘获致感染。应建议分娩时静脉注射齐多夫定，再以齐多夫定为新生儿治疗 6 周。有些专家产前让孕妇加用一剂奈韦拉平，产后再用于婴儿。有些专家主张在羊膜破裂前剖腹产，以防传染。此举对婴儿有利，但需与母亲承受剖腹手术的风险结合权衡。分娩后，应对患者的 HIV 状态进行全面检查，并从她本人保健出发，提出抗反转录病毒治疗方案。

### 妊娠期间和分娩时未进行抗反转录病毒治疗妇女所生婴儿

感染 HIV 妇女所生婴儿，生后应尽快给予疗程 6 周的齐多夫定治疗，很多 HIV 专家主张三药联合治疗（包括两种反转录酶抑制剂和一种抗蛋白酶），疗程 6 周。产后应对 HIV 感染状态进行全面检查，必要时从她个人保健出发，提出抗反转录病毒疗法。

所有孕妇无论血浆 HIV RNA 水平如何，都应告知抗反转录病毒治疗有利于防止围生期感染的发生。

## 检测和支持疗法

分娩后，感染 HIV 的妇女应接受治疗 HIV 感染和照料家庭成员所需的综合疗法和支持性服务。这种关照应从妊娠前开始，延续到整个妊娠期和产后。

HIV 检测和咨询，是为孕妇成功实施任何治疗计划所必需的。一切孕妇，无论性行为或社交史如何，都应作 HIV 抗体检测（第 410 章）。测试阴性时应说明结果未必可靠，假阳性和假阴性都有可能，因为从接触 HIV 到抗体发生有一潜伏期。假阴性率决定于检测群体中涉危行为的发生率。测试阴性的妇女，应鼓励她们今后回避涉危行为，减少感染风险。检测结果阳性妇女，应再作确认性试验。确认后，应就以下情况为病人提供咨询：妊娠是否继续，对胎儿的潜在风险，抗反转录病毒治疗对她本人和孩子的好处等。

确定 HIV 感染后,所需医疗服务与其他新查出 HIV 阳性的人是相同的。预防机遇性病原体和治疗感染所需处理,也与其他感染 HIV 者相同。

## A 级论证文献


❶Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, et al. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. Obstet Gynecol, 1999, 94:897 - 908.
接受齐多夫定预防者围生期 HIV 传播风险明显减低。

❷Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med, 1994, 331:1173 - 1180.
齐多夫定治疗减少 1 型 HIV 的母婴传播。

❸Lallemant M, Jourdain G, Le Coeus S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med, 2000, 343:982 - 991.
短程齐多夫定预防 HIV 母婴传染,本文作者等证明妊娠末期用药亦可使婴儿受染减少。

❹Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. in Kampala, Uganda. HIVNET 012 randomized trial. Lancet, 1999, 354:795 - 802.
本文作者的随机试验证明:分娩时母亲一次性奈韦拉平 200 mg,婴儿出生后 24 ~ 72 小时内给予 1 剂奈韦拉平(2 mg/kg),可使感染率减至 12%。


## 推荐文献


Centers for Disease Control and Prevention, US Public Health Service recommendations for the use of antiretroviral drugs during pregnancy for maternal health and reduction of perinatal transmissions of human immunodeficiency virus type 1 MMWR 1998;47 (RR - 2).
美国疾控中心提出的妊娠期间抗反转录病毒药物治疗原则,意在保护母亲健康,减少母婴 HIV 传播。此文不断根据情况进行修订(网址:http://www.aidsinfo.nih.gov)。

Centers for Disease Control and Prevention, US Public Health Service guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. MMWR 1998;47 (RR-4).
有关婴儿和儿童感染 HIV 的抗反转录病毒治疗原则的权威评述。此文不断根据情况进行修订(网址:http://www.aidsinfo.nih.gov)。

Centers for Disease Control and Prevention, US Public Health Service report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection and guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. MMWR 1998;47 (RR-5).
美国卫生研究院专家组为感染 HIV 的成人和青少年提出的抗反转录病毒药物治疗原理和准则。此文不断根据情况进行修订(网址:http://www.aidsinfo.nih.gov)。

Richardson BA, John-Stewart GC, Hughes JP, et al. Breast-milk infectivity in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. J Infect Dis, 2003, 187:736 - 740.
本文证明感染 1 型 HIV 妇女哺乳对婴儿的感染风险决定于乳液中病毒量而不是婴儿月龄。

Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. N Engl J Med, 1996, 335:1621 - 1629.
作者等证明母亲血浆 HIV RNA 浓度高,是母婴传播的危险因素。但实际上任何水平的血浆 HIV RNA 都有发生母婴传播的可能。因此为防止 HIV 传播,无论血浆 HIV RNA 水平及 $CD_4^+$ 淋巴细胞计数如何,母亲都应给予齐多夫定。

UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update 2001.
联合国和世卫组织公布的 2001 年 AIDS 流行情况(网址:http://www.unaids.org)。


(王贤才 译;龙宝光,杨婷 校)

# 第 255 章
# 多毛症

Roger S. Rittmaster

## 定义

### 正常毛发生长

大多数体毛都可分为毫毛(柔毛)(vellus)及终毛(terminal hair)。毫毛细,无色素,如儿童面部的细毛。终毛粗而有色素,有些为性激素依赖性(如男子颏和腹毛),有些与性激素无关(如睫毛和眉毛)(图 255-1)。雄激素可使性激素依赖区的毫毛转化为终毛。

### 多毛症

多毛症(hirsutism)即妇女多毛症,因为它是指妇女毛发生长过多。通常都与雄激素有关。25% ~ 35%青年妇女的下腹、乳头周围或上唇有终毛分布。多数妇女都是随着年龄增长而出现更多雄激素依赖性体毛。虽然如此,女性"正常"形态的毛发生长,很多人也感难以接受。另一方面,严重多毛症偶尔也可成为男性化病变的最初表征。但更多情况下多毛症只是反映女子雄激素产生过多,并无严重内在病变。

## 病因

多毛症病因有雄激素依赖性和非依赖性之分。雄激素依赖性多毛症时的多毛只限于男子通常的有毛区,一般始于少年时期。女子的雄激素来自卵巢、肾上腺或为外源性(如促同化激素〈anabolic steroids〉)作用(表 255-1)。但很多都无明显异常,多毛只是由于雄激素生成轻微增多,或为皮肤对雄激素的敏感性增加。

非雄激素依赖性多毛症(即"毛发过多"〈hypertrichosis〉)是药物(环孢菌素、糖皮质激素、米诺地尔〈minoxidil〉、二氮嗪〈diazoxide〉等,可能还有苯妥英的)或饥饿(神经性厌食)所致。可伴有皮肤卟啉病损害,也可能是一种遗传病。非雄激素依赖性多毛症的特征是人体大部皮区包括前额和胁腹等处,出现细长的毛发。雄激素可使此型多毛更为加剧,也使临床表现混淆不清。非雄激素依赖性多毛症的病理生理,现仍未详。

## 雄激素依赖性多毛症的病理生理

睾酮是循环中的主要雄激素,需经 5α-还原酶转化为二氢睾酮(dihydrotestosterone)才能对皮肤起作用。多毛症妇女皮肤 5α-还原酶活力比无多毛症的妇女高。也可能是雄激素受体的多态性(polymorphisms)致使雄激素作用加剧。

多毛症妇女整体来说,肾上腺和卵巢产生的雄激素可能也是增多的。分泌的可能是睾酮本身,也可能是雄激素前体如雄烯二酮(androstenedione),再在皮肤或肝内转化为活性雄激素。很多多毛症妇女的雄激素产量仍在正常范围的一端,但皮肤对雄激素作用敏感。

表 255-1 中多毛症的卵巢和肾上腺病因,都可使雄激素生成增多。男性化肿瘤(virilizing tumors)直接分泌雄激素。Cushing 病时垂体腺瘤释出的 ACTH,则可促使肾上腺分泌皮质醇和雄激素(第 240 章)。先天性肾上腺增生(congenital adrenal hyperplasia)的男性化型,由于酶缺陷有碍皮质醇合成,致使 ACTH 分泌增多(第 240 章)。酶阻滞迫使皮质醇前体转入雄激素途径。最常见的类型 21-羟化酶(21-hydroxylase)缺乏时,即可导致17-羟孕酮(17-

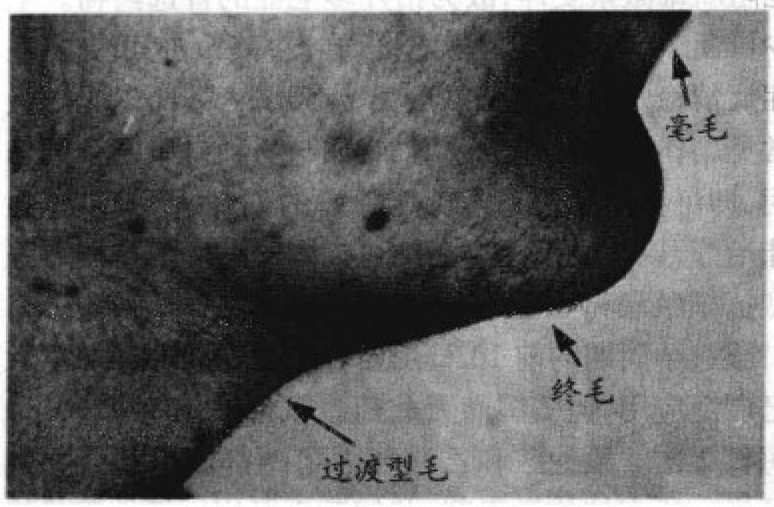



**图 255-1** 一位多毛症妇女的面部长毛。毫毛是无色素细毛,终毛是有色素的粗毛。这位妇女还有轻度痤疮,这也是一种雄激素依赖性病变。(由 Rittmaster RS. Hirsutism. Med Clin North Am,1987,14:2686. 获准引用。)

hydroxyprogesterone)的生成过多。重型21-羟化酶缺乏虽可使女婴生殖器性别含糊,但较轻型可能只以多毛症或月经不调出现。多毛症妇女中,约1%是这种"非典型"21-羟化酶缺乏。

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome)时,卵巢和肾上腺分泌雄激素都增多,但通常大部分雄激素都来自卵巢(第250章)。

## 临床表现

雄激素诱导的良性多毛症一般始于少年时期,随着时间的推移而渐加剧。患者常有阳性家族史。多毛情况轻重不一。毛发生长一般始发于下腹、乳房和上唇。遍及上背、上腹和上胸部的多毛提示雄激素高度增多。有些妇女只有面部多毛或为其他非寻常型多毛,也许是由于皮肤5α-还原酶活力的局部变异。

始发于儿童或青春期后的发展迅速的严重多毛症,提示为分泌雄激素的肿瘤。这类肿瘤能引起男性化征,如声音低沉,肌肉发育明显,阴蒂显著增大。但是男性化征只是表明雄激素高度增多,有时可见于各种病因性多毛症。但是分泌雄激素的肿瘤实很罕见,大多数重度多毛症妇女都是多囊卵巢综合征所致,或只是单独多毛症。

非典型先天性肾上腺增生临床表现与单纯多毛症及多囊卵巢综合征无异,诊断须作生化检查。如患者有向心性肥胖、高血压、糖尿病或皮肤变薄等征,应想到 Cushing 病(第237章)。

**表 255-1**

**雄激素依赖性多毛症病因**

| | |
|---|---|
| **卵巢性病因** | 肾上腺男性化肿瘤 |
| 高度胰岛素抵抗 | **卵巢和肾上腺联合病因** |
| 卵巢男性化肿瘤 | 多囊卵巢综合征 |
| | "特发性"多毛症 |
| **肾上腺性病因** | |
| 先天性肾上腺增生 | **外源性雄激素** |
| 21-羟化酶缺乏 | "促同化性"类固醇 |
| 3β-羟类固醇脱氢酶缺乏 | 达那唑 |
| 11-羟化酶缺乏 | 绝经后激素补偿制剂中含雄激素成分 |
| Cushing 病 | |
| 异位产生 ACTH 的肿瘤 | |

## 诊断

多毛症的诊断检查,意在排除重要内在病因。病史上要注意的如药物史、多毛症起始年龄和发展速率、有无头发变稀或嗓音低沉情形以及月经史、肥胖史、家族多毛症史等。体检应注意毛发生长质地和分布、男性化或 Cushing 综合征表现等。疑为分泌雄激素肿瘤时,须注意腹部或盆腔有无肿块。

## 实验室检查

雄激素依赖性多毛症妇女,如有规律排卵的月经,无 Cushing 综合征体征,一般即无需再作激素检查。这样的病例尚无男性化肿瘤报道,而非典型先天性肾上腺增生伴随的多毛症,与其他良性类型多毛症治疗上亦无何不同(见下文"*治疗*")。

月经不调的多毛症妇女,合理实验室检查应包括血清睾酮、17-羟孕酮、泌乳素、LH 和 FSH 等测定。睾酮水平<170 ng/dL(6 nmol/L),分泌雄激素肿瘤几无可能,但如多毛继续发展,或有男性化征出现,可能仍需复查。多囊卵巢综合征时,睾酮水平亦可在170 ng/dL 以上。为排除弱型21-羟化酶缺乏,应在月经周期的第1周,上午7~9点间测定血清17-羟孕酮(黄体期测定结果可能增高),如<200 ng/dL(6 nmol/L),诊断即可排除。轻度增高(<1000 ng/dL 或 30 nmol/L)可见于杂合子和纯合子21-羟化酶缺乏(杂合子无多毛症)以及多囊卵巢综合征。鉴别以上情况,可在静脉注射合成 ACTH 250 μg 后 30~60 分钟,测定17-羟孕酮。纯合子21-羟化酶缺乏时,测定结果一般>1500 ng/dL(45 nmol/L)。其他弱型

先天性肾上腺增生皆极罕见，无需常规进行激素筛检。测定血清泌乳素、LH 和 FSH，意在评估泌乳素瘤(prolactinoma)、卵巢衰竭和多囊卵巢综合征所致月经不调的可能性。这些试验与多毛症检查本身并无直接关系。脱氢表雄酮硫酸酯(dehydroepiandrosterone sulfate;DHEAS)测定作为肾上腺雄激素生成指标，一般意义不大。

## 治疗

多毛症虽只是美容问题，但可能造成严重神经心理问题。由于多毛症本身不是一种病，因此任何治疗都要充分权衡利弊得失，并需因人制宜。

### 机械性去毛

轻度多毛症，以漂白和机械性脱毛法处理，即可收效，且甚安全。暂时剔除刺眼毛发，剃刮是简便易行的。剃刮虽不会使毛发生长速率增加，但可能留下根茬，很多妇女对此也很难接受，拔毛和蜡封法除毛(waxing)可治轻度多毛症，但可能形成瘢痕。电解法对局限性轻至中度多毛症不失为一安全有效的备选疗法，较重多毛症亦可用作辅助治疗。但电解法费用不菲，可能需作长期处理。激光除毛是治疗多毛症的新选项，虽亦费用不菲，但比电解法快捷，治后观察 1 年，收效甚佳，但长期效果如何，尚待澄清。

### 药物治疗

成功的药物治疗可使终毛逐渐变为较细而色素较淡的毫毛。年龄较轻、多毛症也较轻且为时短暂的妇女，药物治疗收效最佳，可以防止毛发生长加重，甚至可能使多毛症消失。但药物治疗也不是根治方法，可能要持续终生，以防复发。判定所用药物治疗是否有效，一般约需 6 个月，但收效则是长期的。治疗多毛症，还没有任何口服药是经美国食品与药品管理局(FDA)批准的。

#### 抗雄激素剂

抗雄激素剂如螺内酯(spironolactone)、乙酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、氟他胺(flutamide)等，因能阻断雄激素受体，故为治疗多毛症的首选药物。至少可使 70% 妇女的毛发生长放慢，其余亦可使多毛症病情稳定。螺内酯一般始量 50 mg 每日 2 次。最常见副作用是月经次数增加，如与一种口服避孕剂合用，即可控制。已有肾功能障碍的妇女，不应以螺内酯治疗，以防发生严重高钾血症。乙酸环丙孕酮有强烈抗雄激素和孕激素作用，常用量每日 25～50 mg，口服避孕周期的前 10 日用药。此药在欧洲和加拿大已广泛应用，但美国尚无此药。氟他胺 125～250 mg 每日 2 次。氟他胺和乙酸环丙孕酮都能引起药物性肝炎。所有抗雄激素剂，孕妇皆不可用。氟他胺价格比其他抗雄激素类都高。但这些抗雄激素的疗效都相似。●

#### 5α-还原酶抑制剂

非那雄胺(“保列治”)(finasteride)对二氢睾酮生成有阻滞作用，已获准用于良性前列腺增生和男性型秃发的治疗。对特发性多毛症和多囊卵巢综合征时的多毛症也有效。●迄今所有研究用量都是每日 2.5或5 mg，而每日 1 mg 也应有效。但妊娠期间服用本品，所生男婴预计会发生生殖器性别含糊。

#### 抑制卵巢

服用抗雄激素的妇女，虽常以口服避孕剂控制月经周期，但单独服用不能治疗女子多毛症(惟可防止多毛症的加剧)。避孕药中助孕成分的致男性征作用(androgenicity)虽有不同，但这种差别比起孕激素抑制卵巢分泌雄激素的作用来说就是次要的。治疗多囊卵巢综合征，应选用以孕激素为主的药片。促性腺激素释放激素类似物因能抑制 LH 和 FSH 分泌而使卵巢受到抑制，故可用于多囊卵巢综合征时多毛症的治疗，但价格不菲，除非同时应用雌激素，还可引起绝经症状。

#### 糖皮质激素

糖皮质激素(glucocorticoids)抑制肾上腺分泌皮质醇和雄激素。但剂量小时无效，剂量较大，又可致 Cushing 综合征。有些妇女还可发生药物性多毛症，故不推荐为常规疗法。虽然糖皮质激素传统上被用

于先天性肾上腺增生的治疗,但对此症伴发的多毛症,雄激素治疗实更有效。

### 其他药物

依氟鸟氨酸(eflornithine)外用治疗多毛症,近来已获 FDA 批准。本品抑制毛发生长必需的鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase),有轻度疗效,但停药后迅速复发。单用本品或与它药合用治疗多毛症,都还未作过对比研究。

## 预后

女子多毛症如不治疗,随着时间的推移,病情一般也会逐渐加重,所需治疗大多都需无限期坚持不怠。但多毛症加剧很易由抗雄激素治疗而防止。在药物和机械精心治疗下,多数妇女都能获得满意效果。

### A 级论证文献


❶Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:89 – 94.
氟他胺、螺内酯和非那雄胺治疗多毛症的随机双盲安慰剂对照试验。

❷Lakrye EM, Motta EL, Soares JM, et al. The benefit of finasteride for hirsute-women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism. Gynecol Endocrinol, 2003, 17:57 – 63.
非那雄胺治疗多囊卵巢综合征妇女多毛症和特发性多毛症的疗效观察。


### 推荐阅读


Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. Obestet Gynecol, 2003, 101:995 – 1007.
特发性多毛症病理生理和治疗的综述。

Carmina E. A risk-benefit assessment of pharmacological therapies for hirsutism. Drug Safety, 2001, 24: 267 – 276.
多毛症药物治疗的风险与效益评估。


(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,杨婷,卫亚莉 校)

# 第 256 章

# 绝 经

Rogerio A. Lobo

绝经(期)(menopause)是指末次月经期,绝经时平均年龄 51.4 岁,年龄范围为 40 ~ 58 岁,正态分布(Gaussian distribution)。过去几个世纪里,预期寿命逐渐增加,但绝经年龄并无改变。19 世纪妇女寿命还不到绝经期,而现在的妇女则有 1/3 ~ 1/2 的岁月是在绝经后度过的。由于月经周期很少是突然中止的,有一段称为**围绝经期**(perimenopause)即**绝经过渡期**(menopause transition),在此期间激素状态波动很大。围绝经期一般是从末次月经(绝经)前数年开始,此时月经周期变得不规律,并常有(不是都有)提示雌激素分泌减少的症状。在围绝经期早期,雌激素水平虽可高于正常,但到绝经前 6 个月突见下降。围绝经期还延续到绝经后数年,在此期间可因卵巢的暂时性突发活动而出现一些阴道出血。

美国绝经后妇女正在增多。2000 年估计有 3120 万妇女已年过 55 岁,而 1990 年是 2870 万人。到 2020 年,估计会达到 4590 万人。

## 生育力下降与绝经

生育能力开始下降的一段时期,通常称为**更年期**(climacteric)。妇女年过三旬,生育力迅速下降,到绝经前,生育力已极低下,可见生育力衰老要比绝经期早 5 ~ 10 年,即在实足年龄(chronologic age)还相对

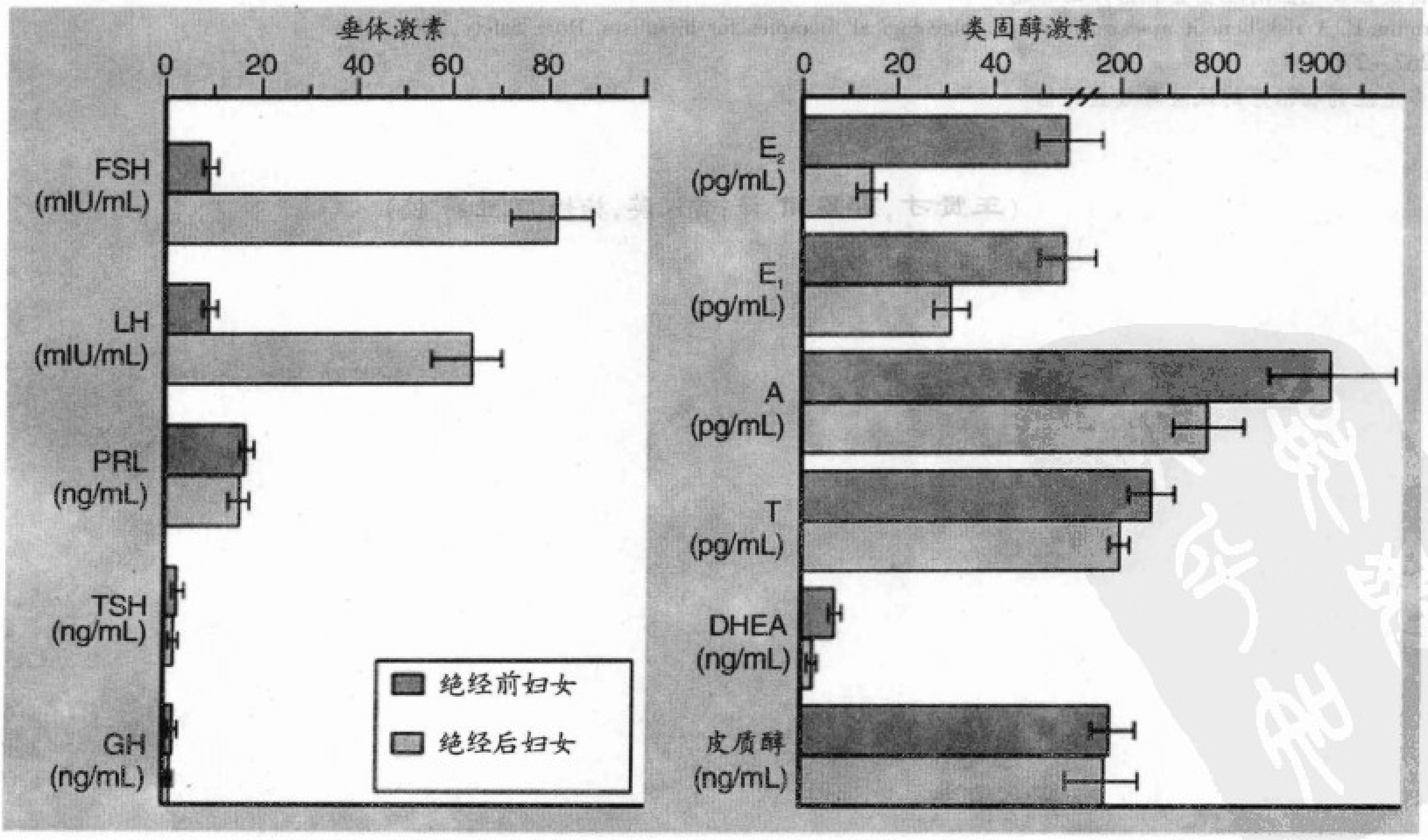



**图 256-1** 绝经后妇女循环中垂体和类固醇激素水平与绝经前妇女月经周期第 1 周(D2 ~ 4)水平的比较。A = 雄烯二酮;DHEA = 脱氢表雄酮;$E_1$ = 雌激素;$E_2$ = 雌二醇;FSH = 卵泡刺激素;GH = 生长激素;LH = 黄体生成素;PRL = 泌乳素;T = 睾酮;TSH = 促甲状腺激素。(由 Yen SSC. The biology of menopause. J Reprod Med,1997,18:287.)

“年轻”时即已来临，表现为月经周期的卵泡早期，血清卵泡刺激素(FSH)水平的增高。但在进入绝经时的持续增高前，可能还只是间歇性增高。卵巢雌激素减少，但FSH增高主要是抑制素B(inhibin B)的作用(第237章)。

## 正式绝经时的激素改变

图256-1是绝经后妇女与排卵妇女卵泡早期的典型激素改变。最重要的改变是雌二醇(estradiol; $E_2$)和雌酮(estrone; $E_1$)的明显下降。血清$E_2$减低程度大于$E_1$。血清$E_1$主要是雄激素在外周芳香化(aromatization)产生的，因此受到的影响不像那样大。$E_2$水平是10～25 pg/mL，平均15 pg/mL。卵巢切除后的妇女，一般不到10 pg/mL。血清$E_1$平均30 pg/L，但肥胖妇女由于脂肪组织的芳香化作用增加，$E_1$水平可能较高。硫酸雌酮($E_1S$)是雌激素结合物，为循环中雌激素稳定的库存，也是所有雌激素中水平最高的。绝经期前妇女一般在1000 pg/mL以上，绝经后(PM)妇女平均350 pg/mL。除FSH和黄体生成素(LH)外，其他垂体激素皆无改变，像生长激素，促甲状腺素(TSH)和促肾上腺皮质激素生成素(ACTH)等水平都是正常的。血清泌乳素(prolactin)水平可能有极微减低，因为雌激素状态对泌乳素有些影响。绝经后卵巢和肾上腺仍在产生雄激素。卵巢还在产生雄烯二酮(androstenedione)和睾酮(testosterone)，而非产生$E_2$，现知这些激素的产生至少是部分依托于LH的。已作两侧卵巢切除的妇女，雄烯二酮和睾酮水平都较低，平均水平分别是0.8 ng/mL和10 ng/dL。肾上腺产生雄烯二酮、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone)和硫酸脱氢表雄酮仍在进行，但水平稍有减低(肾上腺功能停滞，adrenopause)，主要是衰老的影响，但皮质醇分泌不受影响。

绝经后是否存在雄激素“缺乏”问题，仍有争议。从围绝经期得到的数据提示早期雄烯二酮和睾酮分泌改变微不足道，实际上，绝经后由于性激素结合球蛋白(SHBG)减低，未结合即游离睾酮在绝经后最初几年里是增高的。雄烯二酮减低更快，但二者都是随着年龄的增长而减低的。从绝经前年轻妇女和绝经后妇女的24小时平均值即能看出与年俱减的态势。但从个人来说，有些还较年轻的围绝经期妇女和绝经后妇女雄激素水平极低，因此需要考虑雄激素的补偿问题。口服避孕药的妇女由于SHBG增加，未结合睾酮也常减低。

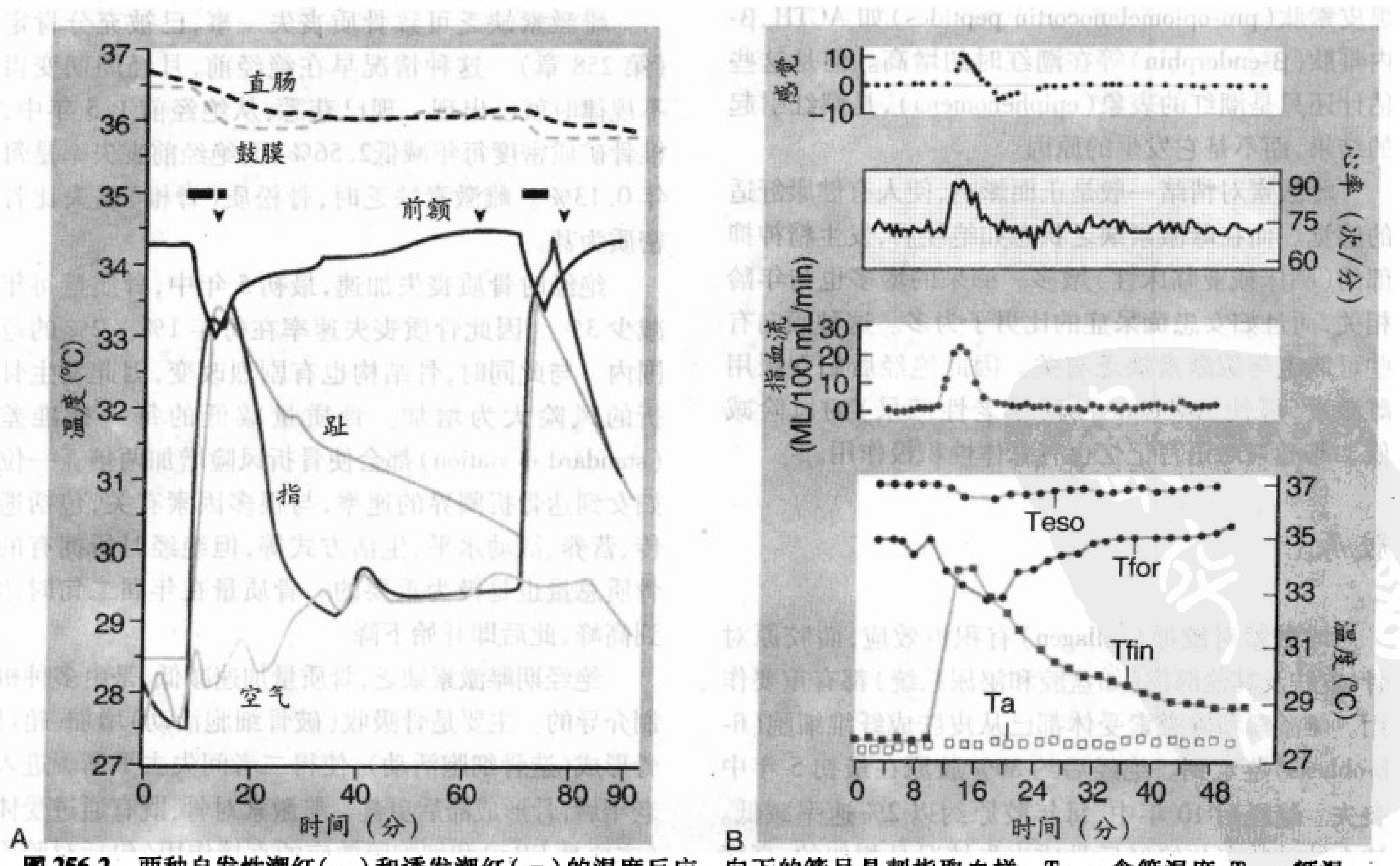



图256-2　两种自发性潮红(－)和诱发潮红(＝)的温度反应。向下的箭号是刺指取血样。$T_{eso}$＝食管温度；$T_{for}$＝额温；$T_{fin}$＝指温；$T_a$＝气温。(仿Molnar GW. Body temperatures during menopausal hot flushes. J Appl Physiol, 1975, 38: 499－503.)

## 雌激素减少的影响

雌激素受体遍布全身各处，因此雌激素缺失可能以某种方式，几乎影响所有系统。

### 脑和中枢神经系统

由于皮质和海马中雌激素受体丰厚（主要是ERβ），已知雌激素能影响很多脑功能，因此雌激素缺失能引起显症性和生理性改变。雌激素对血流、突触活动、神经元生长、胆碱能性神经元的生存和其他很多功能（包括认知），都有重要作用。发热潮红是雌激素缺乏的早期急性症状。它可以发生在雌激素水平高度波动的围绝经期，当雌激素水平急剧降低时即有此症状出现。发生潮红的直接原因现仍未详，但它是由于雌激素水平改变引起下丘脑反应（可能由儿茶酚胺介导）而发生的。现已从生理角度，对潮红作了充分阐释。它能通过外周温度的增加（手指和足趾）而促使散热，可因出汗而使皮肤电阻减低，还可使深部体温（core body temperature）减低（图 256-2）。潮红的发生还与激素有关，包括血清 LH 和血浆前阿黑皮素肽（pro-opiomelanocortin peptides）如 ACTH、β-内啡肽（β-endorphin）等在潮红时的增高。但是这些估计还只是潮红的表象（epiphenomena），是潮红引起的结果，而不是它发生的原因。

雌激素对情绪一般是正面影响，使人有健康舒适的感觉。而在雌激素缺乏状态如绝经后，发生精神抑郁的（临床或亚临床性）增多。痴呆的增多也与年龄相关，而且妇女患痴呆症的比男子为多。这种倾向有些可能也与雌激素缺乏有关。因此绝经后妇女服用雌激素，可使 Alzheimer 病（早老性痴呆）的风险减低。雌激素对语言记忆也有总体性积极作用。

### 胶原

雌激素对胶原（collagen）有积极效应，而胶原对骨、皮肤及其他部位（如盆腔和泌尿系统）都有重要作用。雌激素和雌激素受体都已从皮肤成纤维细胞（fibroblasts）鉴定到。绝经后约 30% 胶原在最初 5 年中丧失。绝经后 10 年中，每年胶原约以 2% 速率减低。这个统计数字与绝经后骨质丧失情况是相似的，高度提示皮肤厚度、骨质丧失和骨质疏松的发生有内在联系。有人指出雌激素能使绝经后的胶原含量恢复，治疗 2 年后，皮肤厚度即有改善。雌激素对胶原的支持作用，对骨内环境稳定和绝经后的骨盆都有重要意义。胶原支持减低和阴道与尿道黏膜萎缩，则与子宫脱垂和尿失禁等症状有关。与胶原支持不良有关的子宫脱垂和其他妇科症状，像尿路症状一样，都可由雌激素得到改善。瑞典证明老年妇女以雌激素恢复对膀胱的控制，可使她们需要收住老人疗养院的人数减少。

### 生殖器萎缩

外阴阴道症状常与雌激素缺乏有关。但一般都要到雌激素水平减低数年后才会出现。有了这些症状，性生活方面的症状也随之增加。雌激素缺乏使阴道黏膜变薄而发白。黏膜湿润度减低，pH 增高（常 >5），可有炎症和小淤点出现。经雌激素治疗后，现已证实阴道细胞学表现由以准基底细胞（parabasal cells）为主转变为浅层细胞增多。与此同时，阴道 pH 减低，阴道菌丛增加，阴道黏膜的电位差也增至绝经前水平。

### 骨质丧失

雌激素缺乏可致骨质丧失一事，已被充分肯定（第 258 章）。这种情况早在绝经前，月经周期变得不规律时就已出现。现已获悉：从绝经前 1.5 年中，椎骨矿质密度每年减低2.56%，而绝经前丧失率是每年 0.13%。雌激素缺乏时，骨松质（脊椎）丧失比骨密质为甚。

绝经时骨质丧失加速，最初 5 年中，骨质量每年减少 3%。因此骨质丧失速率在每年 1% ~2% 的范围内。与此同时，骨结构也有剧烈改变，因此发生骨折的风险大为增加。骨质量减低的每一标准差（standard deviation）都会使骨折风险增加两倍。一位妇女到达骨折阈界的速率，与很多因素有关，包括遗传、营养、活动水平、生活方式等，但绝经时所拥有的骨质总量也是极为重要的。骨质量在年届二旬时达到高峰，此后即开始下降。

绝经期雌激素缺乏，骨质量加速减低，是由多种机制介导的。主要是骨吸收（破骨细胞活动）增加，超过骨形成（造骨细胞活动），使得二者间失去平衡。进入老年后，骨形成滞后更甚。雌激素对骨，既有通过受体（主要是 ERα）和细胞膜效应的直接作用（包括对胶原的特异作用），对骨形成有重要影响的雄激素受体也能

介导这些作用。可使骨吸收增加的间接影响是甲状旁腺激素(PTH)和细胞因子(cytokines)造成的,但是现在也发现PTH能间歇性促使骨质形成。另如生长激素、降钙素、维生素D代谢和钙吸收等,也有正面影响,而在雌激素缺乏时,这些正面影响都会减低。

骨质疏松是一种造成体质虚弱的破坏性病变。准确了解骨质量,只有直接测定。病史中危险因素和生化测定都只有部分辅助作用。目前仍以双光子X线吸收测定法(dual X-ray absorptiometry)最好,准确性高,有再现性,放射接触量低(第241章)。

### 心血管影响

雌激素缺失可使妇女发生心血管病的风险增加,看来也是很明确的。弗雷明汉(Framingham)研究资料曾用于老年男女心血管病发生率的比较。绝经前女子心血管病发生率比男子低3倍(45~49岁妇女每年每1000人中3.1例),75~79岁时已与男子大致相等(分别为每1000人中53和50.4例)。心血管病死亡率的性别差异也是如此。冠心病是女子主要死亡原因,绝经后妇女生平死亡风险是31%,而死于乳腺癌的风险是3%。

虽然心血管病发生率只在自然绝经后晚些年中才会增加,但卵巢功能过早(绝经前)停止,也会带来明显风险。现已证明:35岁前过早绝经,可使心肌梗死风险增加2~3倍,过早切除卵巢(35岁前),风险增加7倍。

检查可使心血管病增加的原因,发现最常见的改变是绝经后妇女总胆固醇量增长加速。虽然在年龄、体重、血压和血糖水平等方面的改变,估计男女并无明显差异,但妇女绝经后总胆固醇的增高速率则是明显不同的。这种总胆固醇增高,是由于低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平增高所致。LDL-C氧化加速,极低密度脂蛋白和Lp(a)脂蛋白水平也是如此。HDL-C水平虽也与时俱降,但这些改变相对于LDL-C增加而言还是相对为小的。

作为抗衡改变而发生的凝血平衡方面的改变不大,有些凝血因子(Ⅶ因子,纤维蛋白原)增加,但有些因子如抗凝血酶Ⅲ和纤溶酶原(plasminogen)也是增加的。绝经后,所有血管床中血流都是减低的;前列环素(prostacyclin)产生减少,内皮缩血管肽(endothelin)水平增高,对乙酰胆碱刺激作出的血管反应都是缩血管性。给予雌激素后,所有这些参数都能得到改善,冠状动脉对乙酰胆碱也是舒张反应,血流量亦随之增多。循环中血浆一氧化氮(nitric oxide)增高,血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzymes)水平减低。已从血管组织(包括冠状动脉)发现雌激素和孕酮受体(主要为ERβ)。此外,还有由雌激素介导的膜效应(membrane effects),可能与ERα或ERβ有关。因此,总体说来,绝经后雌激素对血管的直接作用,与血脂和脂蛋白改变同样甚至更为重要。

未发胖的正常绝经后妇女,由于胰岛素抵抗性的增加,对糖类的耐受性也会减低。这也能由雌激素得到部分矫治。应激时的生物物理和神经激素反应(应激反应性),绝经后妇女也比绝经前剧烈,给予雌激素后,反应加剧的情况也能缓解。现在还不清楚这些改变能否影响雌激素缺乏时的心血管病风险,但雌激素替代疗法能使很多参数恢复到绝经前妇女范围则是很明确的。

雌激素对肌肉骨骼系统、眼、耳、感觉器官等,可能也有隐匿影响,但尚未作过全面研究。不过有一点已很明确,即绝经后黄斑变性发生增多,而服用雌激素后亦可减低。同样,雌激素对免疫功能也有重要影响,但也尚需深入研究。

## 应用雌激素的决定

是否要考虑激素"替代",是一个极需因人制宜的问题。要考虑症状、危险因素、个人意愿和需要等情况。也要考虑备择方案。如选择激素疗法,也须保持灵活性,因为没有一项适合所有妇女的理想方案。

### 风险和效益评估

雌激素"替代"疗法(estrogen "replacement" therapy)即通常所称ERT,现在应称为雌激素疗法(ET),意在缓解发热潮红和泌尿生殖器萎缩,防止骨质疏松。用于这些适应证时,须注意探索剂量,最常用的是结合马雌激素(conjugated equine estrogen; CEE)0.625 mg或其当量。最近倾向于比这更小的剂量,以减少潜在风险和副作用,它对几种适应证的疗效也已得到证明。ET可分为短期缓解和长期预防两类,前者即解除发热潮红类症状,有时需用较大剂量,后者则是针对骨质疏松和其他变性类疾病(包括认知功能减低)有关的发病率及死亡率。

为了阐明ET和激素疗法(HT)(包括应用孕激

素)的长期效益,美国卫生研究院(NIH)组织了两项大规模随机试验和其他有关研究(总称为"妇女保健基础"〈WHI〉)。一份试验是对子宫切除妇女应用CEE 0.625 mg或安慰剂,试验还在进行中;有子宫妇女为CEE 0.625 mg+醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate;MPA)2~5 mg或安慰剂,持续服用。后面这份试验执行5.2年后,已于2002年提前终止。

试验的主要终点是确定HT是否有心脏保护作用,以及这些疗法是否会使患乳腺癌的风险增加。其他如骨质疏松性骨折增加与否,也作为评估终点。试验进行到5.2年时,数据和安全监测委员会即宣布终止HT试验,因为乳腺癌发生率已超逾预定的监护界限,而对冠心病并未发现有何效益,实际上用药第1年冠心病风险还有所增加。●,●乳腺癌发生率尚未超过2002年ET试验预定的风险界限,因此继续进行到2005年。

虽然过去试验几乎都证明ET和HT能使冠心病风险减低30%~50%,但近来的二级预防试验和WHI资料则提示并无好处,而且用药最初二年冠心病风险还有所增加,特别是那些未用他汀类药物(statins)的妇女。这个结果与早先*雌激素/孕激素补偿与健康研究*●所得结论是一致的。因此ET/HT不可用于心脏保护的目的。但是ET/HT对开始绝经的较年轻较健康妇女(原先观察性试验时即如此)功能如何,迄今尚未作过试验。二级预防试验是在已有明显危险因素的60和70多岁妇女中进行的。WHI试验完成时,妇女的平均年龄是63岁,5年内闭经的妇女只有16%。近来的资料提示:从获得某些来说,ET/HT开始时间极为重要,比如在防止冠心病和认知功能下降方面。

WHI的其他发现,与以风险和效益为纲所作观察试验(归纳如表256-1)几乎是相同的。主要结论是:激素治疗可使患乳腺癌的风险增加,●对认知功能没有改善。●乳腺癌的总体风险只限于过去服用雌激素者,风险大小与过去报道一致,提示某些妇女卒中险有所增加,与剂量和治疗持续时间有关。因此ET/HT要强调应用最低有效量。小剂量治疗缓解症状和保存骨质量的作用也已得到证明。

## 服用雌激素对死亡率的改变

据几份队列研究,长期服用雌激素,可使所有病因性死亡率总体减低40%。两份研究证明死亡率减低与用药持续时间有关。但有一项研究提示服药时间超过10年,效益减低,这是乳腺癌所致死亡率所致(只有这个队列有此报道,其他队列研究无此资料)。

**表256-1**

**WHI研究的主要结果**

| 结果 | 对安慰剂的相对风险(95% CL)* | 每10 000名妇女/年增加的绝对风险‡ | 每10 000名妇女/年增加的绝对获益 |
|---|---|---|---|
| 冠心病 | 1.29(1.02~1.63) | +7 | |
| 侵袭性乳腺癌 | 1.26(1.00~1.59) | +8 | |
| 脑卒中 | 1.41(1.07~1.85) | +8 | |
| 肺栓塞 | 2.13(1.39~3.25) | +8 | |
| 结肠直肠癌 | 0.63(0.43~0.92) | | -6 |
| 髋骨骨折 | 0.66(0.45~0.98) | | -5 |
| 总指数† | 1.15(1.03~1.28) | | |

*相对危害以名义95%置信限(CL)表示。

†总指数是试图把本表所列各项风险和效益都考虑进来。

‡注意风险和获益都以每年10 000名妇女绝对率的增加或减低表示。

多数研究都显示:服用雌激素对乳腺癌死亡率无影响,或可使其死亡率减低。在这些观察所有病因性死亡率的观察队列中,总体死亡率减低发现是受惠于心血管病死亡率的下降,但癌症死亡率也有轻度作用。如有几份研究证明ET对结肠癌死亡率有保护作用。这种保护性接近50%(相对风险〈RR〉0.5),服药时间长,保护作用也较大。

在WHI中,死亡率总体上无改变。●如果说ET/HT可使所有病因性死亡率减低,那是对绝经刚开始的相对年轻健康的妇女长期用药的情况取得的(与观察试验的结果相同)。但这是肯定不会再被证实的,因为在WHI研究后,现在是主张以最小剂量ET/HT和最短疗程来控制绝经症状。

## 雌激素替代疗法的风险

已知与ET/HT有关的风险,雌激素剂量较大时有子宫内膜病、乳腺癌和卒中,用药副作用(阴道出血、躯体症状和特应性反应如高血压)等。所有这些风险,部分都与剂量有关,因此提倡使用较低剂量。有子宫的妇女,可因失去抗衡的雌激素治疗而发生子宫内膜病。无抗衡性服用雌激素的妇女,发生子宫内膜癌的风险虽比一般人口高出2~8倍,但多数病人都能由前驱性损害(主要是子宫内膜增生)看出异常改变(第205章)。因此子宫内膜癌的风险远小于不同程度的增生。近来一项研究证明CEE 0.625 mg口服1年后,子宫内膜增生的风险是20%。另一项*绝经后雌/孕激素3年干预试验*指出:到第3年末此风

险接近40%。但两份研究都无发生子宫内膜癌的报道,加用孕激素几可使增生不再出现。采用CEE 0.3 mg的方案,2~3年后风险为5%~10%;采用同样剂量而效能较低的酯化雌激素,2年后未发现增生。

服用雌激素和孕激素(激素替代疗法)的妇女,发生子宫内膜癌的风险与一般人口是相同的。加用孕激素只是为了消除单由雌激素带来的过多风险。绝经后妇女的其他子宫内膜癌,估计与激素无关。服用雌激素虽使发生子宫内膜癌的风险明显增加,但是死于此型子宫内膜癌的风险并未以此而相应增加。据认为,与口服雌激素相关的子宫内膜癌,侵袭性似不像自然发生的那样强烈,也可能是服用雌激素者的肿瘤常在较早期发现和治疗,因此存活率较高。

雌激素与发生乳腺癌的风险争议较多,已见前述。虽然有几份病例对照研究发现单用ET时风险未增加,但同一研究也证明服用孕激素(HT)时的风险增加是有统计学意义的(RR 1.3或1.4)。● WHI的ET试验虽还在进行,但在HT试验部分由于乳腺癌风险而在5.2年时终止时,ET在这方面的资料还不明显。癌症风险虽未证实,但在生物学上似乎可以说:孕酮可使乳腺细胞有丝分裂活力增加,而HT使乳房X线摄影时组织密度增加的程度,更甚于ET。

如果雌激素与癌症风险有关,则用药剂量和持续时间是都应考虑的。中等剂量雌激素对易感妇女来说,发生乳腺癌的风险可能是20%~30%。遗憾的是我们无法在治疗前确定这类妇女。

服用雌激素的妇女最令人关切的事项之一是月经出血的再现。躯体症状如乳房压痛、腹胀等,亦可见于ERT,但调整剂量和制剂类型可望缓解。这些事件都应向病人说明,在治疗方案的选择上,应有一定灵活性。

特应性反应(idiosyncratic reactions)如高血压、血栓形成、变应症候等,在服用雌激素者中亦已发现,特别是口服雌激素时。高血压与雌激素关系,内在原因仍未尽悉,口服避孕剂者中,约5%发生高血压。但是雌激素一般是不会使血压发生改变的。实际上还可能使血压减低,这是血压正常和高血压者都很关心的。但易感者舒张压和收缩压都可增高,停止ET后很快即可恢复。换用另一形式的雌激素,可能解决这个问题。如改变雌激素用药途径和剂量,就可使这类患者的血压得到改善。

易感者ET/HT可使静脉血栓形成风险增加,情况与口服避孕药时相似。口服常规量雌激素时使风险增加1倍。现在还不清楚这种增加是否与潜在的血栓形成倾向(thrombophilia)有关。但是风险增加却未带来死亡率的增高,肺栓塞发生率则是减低的(背景发生率是11:100 000妇女)。虽然如此,仍应把这些情况向病人说明。有血栓形成史的妇女,口服雌激素的风险增加,但是这样的风险不是很易确定的,除非认真复习病人的病史,测定凝血因子。有血栓形成家族史以及口服避孕剂或以前服用雌激素时有过血栓形成事件发生的妇女,应深入细致地了解,并作严密监护。这些人如别无选择,可以考虑非口服剂型雌激素,审慎用药。

已有冠心病的妇女,服用雌激素后1~2年内,不稳定型心绞痛(unstable angina)发生风险增加,原因不详,并可能发展为心肌梗死。有些证据提示同时服用他汀类药物,可以消除这种早期风险。虽然如此,仍不应在冠心事件后2年内开始常规ET/HT,即使是用于症状治疗。●,●还没有证据表明ET/HT能预防心脏病。

## 激素用法

### 雌激素疗法

雌激素替代疗法(ET)的目的是尽可能以生理方式补偿雌激素。正常月经周期的卵泡期,$E_2$水平是40~100 pg/mL。能达到防止骨质疏松和心血管病的阈界水平,多数妇女都在50~60 pg/mL。雌激素水平超出基线任何程度,预计都会产生一些明显效应,因此就有"最低有效量"(minimal effect dose)观念的提出。

口服ET可使$E_1$水平高于$E_2$,无论口服雌二醇还是雌酮产物,都是如此。CEE为一合剂,含妊马尿衍生的至少10种结合雌激素,主要成分是硫酸雌酮,还有马烯雌酮(equilin)、17α-二氢烯雌酮(17α-dihydroequilin)和另几种B环雌激素如Δ-二氢雌酮等生物学活性。表256-2是最常用口服雌激素常规量和由此所达$E_1$和$E_2$水平。

合成雌激素口服时作用更为强烈。炔雌醇(ethinyl estradiol)为口服避孕剂,3 mg相当于ET常规量(CEE 0.625 mg或微粒化雌二醇1 mg)。ET常规量比口服避孕剂中雌激素量小5~6倍。

口服雌激素肝内"首过"(firstpass)效应强烈,

**表 256-2**

**血清雌二醇($E_2$)和雌酮($E_1$)平均水平**

| | 水平(pg/mL) | |
|---|---|---|
| 雌激素剂量(mg) | $E_2$ | $E_1$ |
| CEE(0.3)* | 18 | 76 |
| CEE(0.625) | 39 | 153 |
| CEE(1.25) | 60 | 220 |
| 微粒化 $E_1$(1) | 35 | 190 |
| 微粒化 $E_2$(2) | 63 | 300 |
| $E_1$ 硫酸酯(0.625) | 34 | 125 |
| $E_2$ 硫酸酯(1.25) | 42 | 220 |

*结合马雌激素(CEE)除 $E_1$ 和 $E_2$ 外,还有其他有生物学活性的雌激素。

口服后一次流经肝脏,即可使活力丧失约 30%,但对肝蛋白和酶也有刺激作用,这些改变有些不是特别有利的(如促凝血因子的增多),有些则是有利的(如高密度脂蛋白胆固醇〈HDL-C〉增高和纤维蛋白原及纤溶酶原活化抑制剂-1 减少)。

非口服雌激素以其制剂形式发送雌激素。$E_2$ 有斑贴剂、凝胶和皮下注射等剂型。这种合成制剂与口服制剂不同,肝内首过效应不大。醇基或基质斑贴剂(matrix patches)美国常规剂量是 0.05 ~0.1 mg,还有更小剂量的(0.025 mg),每周 1 次或 2 次。基质斑贴剂更好,因其皮肤反应较小,雌激素发送也更可靠。虽然妇女中 $E_2$ 水平个体差异很大,但经皮贴敷所获水平比口服时稳定,斑贴 0.05 mg 时,$E_2$ 水平 40 ~50 pg/mL,斑贴 0.1 mg 一般为 70 ~100 pg/mL。但超逾 200 pg/mL 也不少见。

有外阴阴道和尿路症状的妇女,阴道治疗最为适宜。现有 CEE 或雌二醇乳剂,还有片剂和雌激素环。此法用药虽也会发生系统吸收,但所达水平只有类似毫克剂量口服后的 1/4。黏膜雌激素化程度较高时,吸收程度减低。如用 CEE,只需 0.5 g(0.3 mg);如为微粒化 $E_2$,0.25 mg 即已足够。还有其他制剂(片剂、环剂等),也是为减少系统吸收而推出的。现在有一种 $E_2$ 硅胶环,可向阴道发送 $E_2$ 长达 3 月,系统吸收极微。

无论口服还是斑贴,雌激素皆须每日应用,但每 25 ~26 日的周期性治疗也是可以的。

## 孕雌素的应用

有子宫的妇女,须以孕激素"抗衡"雌激素对子宫内膜的增生作用。包括孕激素的治疗一般称为"激素替代疗法"(HT),以别于雌激素替代疗法(ET)。孕激素一般口服,亦可阴道用药或用作宫内避孕器材。孕激素剂量要小,以免削弱 ET 对心血管系统和脑的有利作用。

孕激素用法很多。最常用的口服孕激素有甲羟孕酮醋酸酯(medroxyprogesterone acetate;MPA),剂量 5 ~10 mg;炔诺酮(norethindrone),剂量 0.3 ~1 mg;微粒化孕酮,剂量 100 ~300 mg 等。ET(相当于 CEE 0.625 mg)防止增生至少须用药 10 日,相当剂量是:MPA 5 mg;炔雌酮 0.7 mg;微粒化孕酮 200 mg。雌激素用量更大时,孕激素需用剂量也较大,持续时间也更长。孕激素用药过程(序贯疗法)、天数(接触时间的长短)比剂量更重要。如持续口服 ET 的妇女,用药时间不少于 10 ~12 日的疗法即比 7 日疗法更为可取。

序贯应用孕激素(每月 10 ~14 日),约 80% 妇女发生停药性出血。为使月经闭止,已推出雌激素和孕激素的联合疗法(持续联合治疗)。最初 3 ~6 个月中,还常有突破性出血和斑点性出血。有些妇女在此法处理下,从未达到完全闭经。美国最常用的联合药物是以 CEE(0.625 mg)和 MPA(2.5 mg)制成的单一片剂。也有 MPA 含量为 5 mg 的类似片剂。现在市上只有一种含 CEE 0.625 mg 和 MPA 5 mg 的序贯治疗药,每个周期加用 14 日。其他疗法,正由美国食品药品管理局(FDA)审查中。由于雌激素趋向于小剂量化,因此 CEE 与 MPA 小剂量固定联合制品,已获 FDA 批准。在减少发热潮红、保持骨质量、代谢影响和减少治疗第 1 年出血发生率上,疗效都与常规剂量治疗时相似。

阴道内用孕酮(小剂量),可防系统效应,并使子宫内孕酮达到很高浓度。宫内发送孕激素以作用于子宫,实很理想,但美国尚未批准这项方案。

孕激素(特别是口服时)因有情绪改变和出血等副作用,可能在坚持服药即顺应性(compliance)上发生问题。这些都要认真处理,一般在开药时应更为灵活。大多数短期临床研究都证明:孕激素能削弱雌激素对心血管系统的良好效应,包括脂蛋白方面的改变(HDL-C 增高的削弱)以及对动脉和代谢的影响。还可能发现血流减少和对脑的一些效应。虽然如此,队列观察并未发现 ET 与 HT 在治疗效益上有何不同。但有一点很重要,即在获得更多资料前,孕激素必须是用防止增生的最低有效量。除极少例外(如曾患子宫内膜癌,近期诊断子宫内膜异位症),不要给作过子宫切除的妇女开孕激素。

表 256-3

绝经后应用雌二醇和 SERM 对不同脏器系统的作用

| | 脑 | 子宫 | 阴道 | 乳腺 | 骨 | 心血管系统 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 雌二醇 | + + | + + | + + | + + | + + | + + |
| 单纯抗雌激素 | - | - | - | - | - | - |
| "理想" | + + | - | + + | - | + + | + + |
| 他莫昔芬 | - | + | - | - | + | + |
| 雷洛昔芬 | - | - | - | - | + | + |
| 异黄烷类 | + | - | + - | - | + | + |

SERM = 选择性雌激素受体调节剂。

## 雄激素疗法

有些妇女的相对性雄激素缺乏,是以极为隐匿的形式存在的。临床医师们主张对有性欲和体力方面问题的妇女,在 ET 或 HT 之外,加用雄激素。虽然对年龄较轻的卵巢切除妇女,注射睾酮的好处,已为有充分对照的研究所证实,但是直到不久以前,还很少有资料证明超生理性治疗有何效益,特别是对年龄较老的妇女。近来证明以接近生理水平的睾酮贴剂和丸剂,能在健康和性功能上获得明显改善。有一种含酯化雌激素 0.625 mg + 甲睾酮 1.25 mg 的口服制剂,证明可使性要求减低、单用雌激素无效的妇女,在性要求和性感受上得到改善。随着新剂型和新剂量的雄激素的推出,也许会有更多妇女受惠于这种疗法。但在目前,雄激素疗法还只能因人制宜,只考虑用于那些症状不能由传统 ET 或 HT 充分解除的妇女。小剂量应用,男性化副作用极为少见,但也须在开予睾酮前向病人说明。现在已有小剂量甲睾酮(methyltestosterone)(1.25 mg 和 2.5 mg)加酯化雌激素的片剂,还有供男子用的睾酮斑贴剂(故须减量)和皮下埋藏的睾酮丸剂。脱氢表雄酮 25 ~ 50 mg/d 亦可备用。

## 选择性雌激素受体调节剂及其他备择药(第 258 章)

如果由于雌激素反应性病变(如乳腺癌)而不能或不应给予雌激素,也有几种备择方法。就骨质疏松而言,雌激素即可有效预防。●二碳磷酸盐化合物(bisphosphonates)也有效。骨质量缺失的妇女,阿仑膦酸(alendronate)每日 5 mg(预防)或 10 mg(治疗,现在还有 70 mg 每周 1 次的制品推出),或利塞膦酸(risedronate)5 mg 治疗都极有效,可用作主药,但骨质量减低的妇女亦可以雌激素治疗,而以此辅助治疗。●钙剂、维生素 D 和运动等,也都是重要辅助疗法,但如单独应用,疗效就不如以上各项。一切绝经后妇女如未作其他处理,都应给予足够维生素 D,钙摄入至少 1000 mg(可用达 1500 mg)。用于脂类病变的他汀类药物,因能减少骨吸收,故亦有助。雄激素疗法也能增加骨质形成。预计 PTH 疗法今后将在增加骨质量上大有作为。

选择性雌激素受体调节剂(SERM)如他莫昔芬(tamoxifen)和雷洛昔芬(raloxifene),有混合性激动与拮抗作用。它们的第一和第二代 SERM,都能拮抗雌激素对乳腺和诱导发热潮红的作用。雷洛昔芬还能拮抗对子宫(内膜)的作用,但他莫昔芬无此作用。二者对肝和骨皆为激动性,故能防止骨质疏松,对脂类和脂蛋白也有良效,但静脉血栓形成风险会增加 2 ~ 3倍。目前对绝经后妇女有重要保健作用的激动和拮抗剂见表 256-3。

现已获悉雷洛昔芬能防止骨质丧失,●但对骨密度的作用不如 ET。前瞻性研究已证明可使椎骨骨折明显减少。他莫昔芬和雷洛昔芬除对骨吸收有很好作用外,还能使胆固醇及 LDL-C 减低,但不能提升 HDL-C。雷洛昔芬虽是作用更强的雌激素拮抗剂,但对血管似无功效。但前瞻性研究已证明:雷洛昔芬以其在乳腺层面的拮抗作用,可使雌激素回应性(ER 阳性)乳腺癌的发生减少(不包括 ER 阴性肿瘤)。故本品可以看作备选药物,虽无症状但须对骨质疏松进行防护的有子宫妇女,雷洛昔芬即不失为一代用佳品。预计不久就能得到有关这些替代疗法的较长期观察资料。

另一 SERM 样化合物(表中未列)替勃龙(tibolone),虽已在世界各地应用,但在美国尚未获准上市。它是一种孕激素样药物,其雌激素、抗雌激素和雄激素作用,来自它的结构和代谢物。替勃龙 2.5 mg,抑制发热潮红反应,防止骨质疏松,对情绪和性

功能也有积极效应。但对子宫有极微(或无)刺激作用。虽使 HDL 胆固醇减低,但与此同时甘油三酯也被减低了。替勃龙对猴类冠状动脉无不良影响。

## A 级论证文献


❶Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal resulta from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 2002, 288: 321 - 333.
雌激素+孕激素对健康绝经后妇女风险和效益的随机对照试验。

❷Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med, 2003, 349: 523 - 534.
雌激素+孕激素对冠心病的风险研究。

❸Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group JAMA, 1998, 280: 603 - 613.
雌激素+孕激素对绝经后妇女冠心病二级预防作用的随机试验(本文是心脏与雌/孕激素补偿研究组的专题报告)。

❹Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. WHI Investigators: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA, 2003, 289: 3243 - 3253.
WHI 随机试验:雌激素+孕激素对健康绝经后妇女乳腺癌和乳房 X 线像的影响。

❺Shumaker SA, Legault C, Thal L, et al. WHIMS Investigators: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Woman Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. JAMA, 2003, 280: 2651 - 2662.
雌激素+孕激素与绝经后妇女痴呆症和轻度认知障碍发生率的随机试验。

❻Lindsay R, Gallagher JC, Kleereloper M, et al. Effect of lower doses of conjugated equine estrogen with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA, 2003, 287: 2668 - 2676.
小剂量结合马雌激素±甲羟孕酮醋酸酯对早期绝经后妇女骨的影响。

❼Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 1993, 333: 1437 - 1443.
口服阿仑膦酸对绝经后骨质疏松妇女骨矿质密度和骨折发生率的影响。

❽Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA, 1999, 282: 637 - 645.
绝经后骨质疏松妇女雷洛昔芬治疗减少椎骨骨折发生风险的 3 年临床随机试验。

❾Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, et al. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: A randomized controlled trial. JAMA, 2003, 289: 2827 - 2834.
帕罗西汀可控释出治疗绝经后妇女发热潮红反应的随机对照试验。


## 推荐阅读


Grimes D, Lobo RA. Perspective on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy. Obstet Gynecol, 2002, 100: 1344 - 1353.
全面复兴妇女基础保健研究中激素替代疗法的有关证据。

Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: Scientific review. JAMA, 2002, 288: 872 - 881.
绝经后激素替代疗法的综述。

Wu L-JW, Tice JA, Bellino FL. Phytoestrogens and healthy aging gaps in knowledge. A workshop report. Menopause, 2001, 8: 157 - 170.
有关植物雌激素和晚年健康的实用综述。


(王贵才,郭聚甫 译;曾汉英,陈春英,杨婷 校)

# 卷 XX

# 骨和骨矿物质代谢病

# 第257章 矿物质和骨内环境稳定性

Stephan J. Marx

## 钙、磷酸盐和镁的不同作用

钙、磷、镁是人体三种主要元素,各有不同作用。钙离子作用尤为复杂。结晶状态的钙,对骨结构具有不同的作用。血中的过饱和溶液,对质膜兴奋性、血浆酶活性以及骨细胞外基质中所有矿物质的增积,皆有重要影响。在胞质液中,钙离子浓度极低,使它能迅速提升局部浓度,以通过与高亲和性钙结合蛋白如钙调蛋白(calmodulin)、蛋白激酶C(protein kinase C)的相互作用,而在细胞区间传递信息。以磷酸盐形式存在的磷,是细胞内的主要阴离子,在胞质中主要起缓冲、能量载体(主要通过三磷酸腺苷〈ATP〉的高能磷酸键)和分子切换(通过磷酸化和脱磷酸化)等作用。镁是胞质中的主要二价阳离子,在很多化学反应中起辅因子(cofactor)作用(如在DNA和RNA的很多代谢环节中镁-ATP复合物或辅因子的作用)。

## 血中矿物质

### 血液中的钙、磷酸盐和镁

血液中的总钙浓度处于严密调控下,因此通常24小时中波动幅度不会超过均值的5%。血液中的钙同样可以分为蛋白结合性、络合性和电离性三部分(表257-1)。血中与钙结合的蛋白主要是白蛋白,酸性pH可使这种结合减低。离子钙(ionized calcium)处在甲状旁腺的代谢调控下,血中离子钙量是反映体内钙稳态是否存在病理性破坏的最可靠指标。

血中磷酸盐和镁,主要是非结合性的(表257-1),它们的浓度调节与均值差异幅度比钙要大。但是无论磷酸盐还是镁,都没有一套独特的内分泌系统进行调控,而是通过钙调控激素对血浓度进行间接调控,骨、肾和其他脏器则有直接调控作用,但其具体过程尚未尽悉。

### 矿物质进出血液的动态平衡

在血液和细胞外液中的钙只占全身总钙量的0.1%(表257-2),它与骨、肠、肾调控的巨大钙库保持迅速的沟通和平衡,也使三者成为调节矿物质代谢的重要部位。每天矿物质流通量(图257-1)很大,进出该三脏器的矿物质流量如有改变,都会使其在血中的浓度异常增高或减低。

## 与血液进行矿物质交换的脏器

### 骨

#### 骨的功能和结构

骨的主要功能是支持、运动、造血及中枢神经系统,贮存钙、镁和磷酸盐。骨结构对机械负荷的改变可作出动态反应。成熟的骨有两种宏观结构(图

**表257-1**

**正常人血浆或血清中钙、镁和磷酸盐浓度与状态***

| 状态 | 钙(mM) | 镁(mM) | 磷酸盐(mM) |
|---|---|---|---|
| 蛋白结合性 | 1,15(47) | 0.26(31) | 0.15(13) |
| 可滤或游离† | | | |
| 络合 | 0.25(10) | 0.06(7) | 0.40(35) |
| 电离 | 1.06(43) | 0.52(62) | 0.60(52) |

* 括号内数字为占该矿物质总量的百分数。

† 可滤或游离=络合+电离。

**表 257-2**

**70 公斤体重成人体内钙、镁和磷酸盐的分布***

| 区间 | 钙(g) | 镁(g) | 磷酸盐(g) |
|---|---|---|---|
| 骨和牙 | 1300(99) | 14.0(54) | 600.0(86) |
| 细胞外液 | 1(0.1) | 0.3(1) | 0.2(0.03) |
| 细胞 | 7(1.0) | 12.0(46) | 100.0(14) |

*钙大多在骨,约半数镁在细胞内。作为钙、镁主库主要抗衡离子的磷酸盐,分布比例居中。括号内数字是占该矿物质总量的百分数。

257-2)。一切骨的皮质和某些骨的内部,都有一种称为皮质骨(骨密质)或板骨(lamellar bone)的连续性结构。板骨主要见于长骨,特征为代谢活动甚微,细胞亦少,而有高度机化的细胞外矿物质基质和I型胶原的平行束。在胚胎发育及骨更新病态增加时,骨是机化程度较差的"编织"(woven)结构。在椎体和其他骨内部,骨质机化为一系列犬牙交错的薄板,即骨小梁(trabecullar bone)或骨松质(cancellous/spongy bone)。其表面与容积比大于骨皮质,故更宜于迅速更新。

细胞外基质

新沉积的骨样组织(osteoid),即细胞外基质的有机成分,须经1~3周成熟过程才能积累矿物质。骨的胞外基质矿相是多种无定形和晶体状态的混合体,晶体主要是羟磷灰石结晶(hydroxyapatite crystal):$Ca_5(OH)(PO_4)_3$。90%~95%骨样组织是由Ⅰ型胶原束构成的,它是由两个$\alpha_1$(Ⅰ型)链和一个$\alpha_2$(Ⅰ型)链组成的长三螺旋结构。软骨基质的主要胶原是$\alpha_1$(Ⅱ型)链的同三聚体。胶原纤丝在骨(Ⅰ型胶原)、软骨(Ⅱ型胶原)和弹性组织(Ⅲ型胶原)的强度中起主要作用。如有破坏,即可构成典型改变,包括成骨不全(osteogenesis imperfecta)(Ⅰ型胶原),软骨发育不良(chondrodysplasia)(Ⅱ型胶原),Ehlers-Danlos综合征或动脉瘤(Ⅲ型胶原),甚至某些变异型家族性骨软骨炎(familial osteoarthritis)(Ⅱ型胶原)。骨基质中另一突出蛋白是骨钙蛋白(osteocalcin)(即

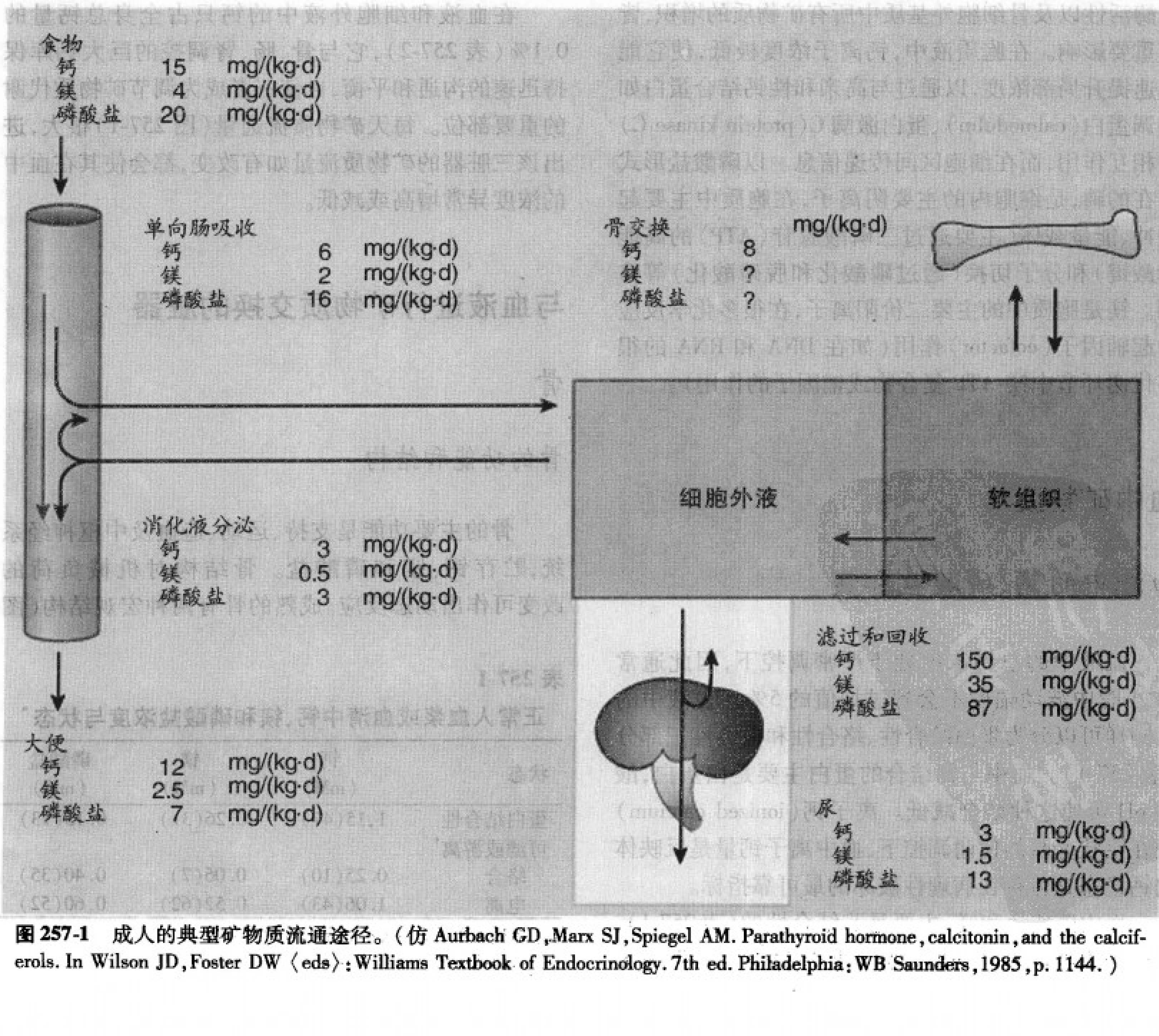



**图 257-1** 成人的典型矿物质流通途径。(仿 Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. In Wilson JD, Foster DW 〈eds〉: Williams Textbook of Endocrinology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985, p. 1144.)

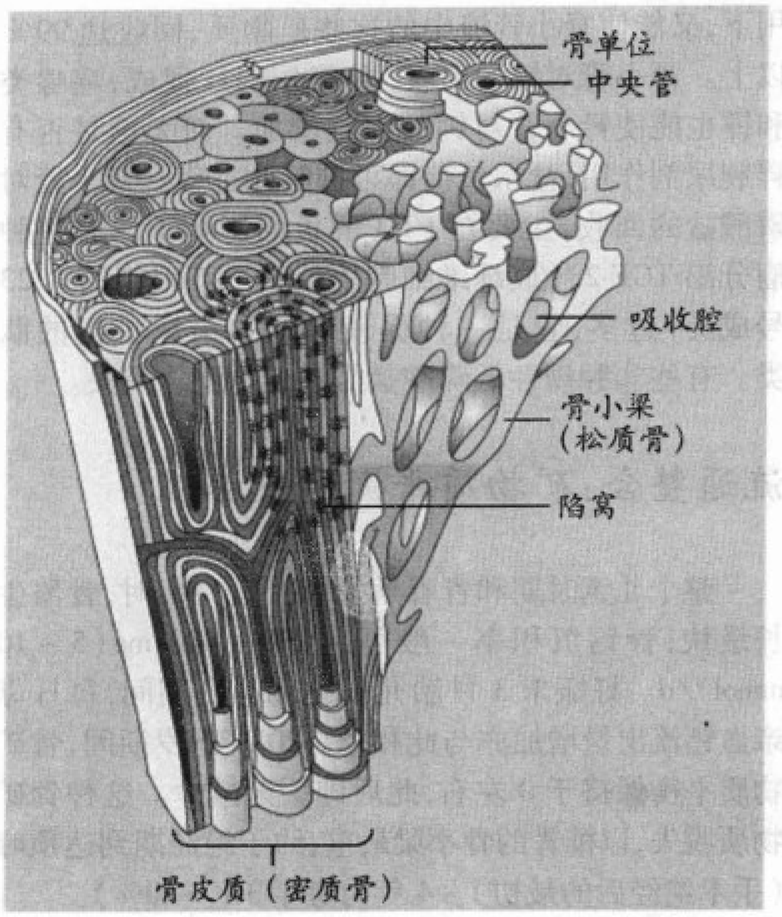



图257-2 骨结构。成熟骨的微观结构,可见骨皮质(板骨)和骨小梁(松质骨)区。横面中心区由阴影程度表示矿物质密度的差异。注意骨单位结构、骨细胞窝分布和骨板结构。(仿 Warwick R, Williams PL 〈eds〉. Gray's Anatomy. 35th ed. Edinburgh: Churchill Livigstone, 1973, p217.)

骨 Gla 蛋白),它是由3个残基构成的1摩尔质量γ-羧基谷氨酸,这种非寻常氨基酸使分子对骨晶体上的钙具有高度亲和性。骨钙蛋白的作用现仍未详,但它在血中的浓度,可能是反映成骨细胞(osteoblast)活动的指标。在研究调节骨矿物质积累和骨生长的分子中,还已发现其他很多功能尚未肯定的蛋白,如骨基质中的磷蛋白、糖蛋白等。有些是以后才在骨上被覆的。

## 骨细胞

有几种细胞极具典型性。很多骨面被覆的扁平内衬细胞(可能来自骨髓基质)细胞器甚少,估计是不进行修饰(modification)的,可能是成骨细胞(osteoblast)的前体。成骨细胞是合成骨基质的一种立方形细胞,出现在骨膜、内层或小梁等骨形成处,质膜富含骨特异性碱性磷酸酶同工型。此酶在骨的过饱和细胞外液中,促使焦磷酸及其他磷酸钙结晶抑制剂水解,而使骨矿化。

骨细胞(osteocyte)是成熟骨内的主要稳定细胞。它可能来自一种本来会封存在骨内的成骨细胞。骨细胞以横贯骨小管的长突而相互联系。骨细胞在晶体包围中,作用现尚不详,但它所在部位是很适合对局部矿物质流通的调节的。

软骨细胞(chondrocyte)是软骨的主要细胞,它向细胞外基质释放Ⅱ型胶原和富含碱性磷酸酶的小泡,后者可能是积累钙质以备软骨钙化的主要细胞器。软骨细胞所在位置(胚胎骨和软骨生长板等)提示它可能在骨形态发生(bone morphogenesis)中起到一定作用。

破骨细胞(osteoclast)是主要的骨吸收细胞,来自前单核细胞系的前体细胞。它是高度活动的多核巨细胞,具有骨的几种特化表征,包括促成细胞与骨表面附着的细胞器(足状体,podosomes),骨面转运离子的冗余而多皱的褶缘、很多作用于骨吸收的酶以及高浓度碳酸酐酶Ⅱ(促使破骨细胞褶缘与骨吸收面间的细胞外小囊酸化)等。破骨细胞活力增强,是几种性质各异的重要病变的突出表现,如 Paget 病,骨质疏松,骨转移等。有时可对破骨细胞进行抑制,如给予二碳磷酸盐类药物(bisphosphonate drugs)。

## 骨细胞的局部调节

骨细胞接受系统和局部调节。已知系统调节有甲状旁腺激素(PTH)、降钙素(calcitonin)和骨化三醇(calcitriol)等,后文另有陈述。还有一个非常复杂的局部调控网络。"破骨细胞活化因子"(osteoclast-activating factors)是20世纪80年代用于体液中尚未完全阐明的一些成分的术语,在体外有激活骨吸收(bone resorption)的作用,其中有些活性成分是已得到鉴定的。如白介素-1和淋巴毒素/肿瘤坏死因子-β(TNF-β)就是骨吸收的潜在激发剂,有些骨肿瘤似能在局部释放这类物质。它们不能直接作用于成熟的破骨细胞,但能通过周邻细胞如破骨细胞或骨髓基质细胞发挥作用,这些细胞与破骨细胞也有联系。TNF 和 TNF-配体族中至少有3种分子形成主通道,可使破骨细胞活化为成骨细胞,即成骨细胞上的 RANK-配体,RANK,破骨细胞表面 RANK-配体的受体,护骨素蛋白(osteoprotegrin)(骨的细胞外液中膜 RANK 类似物)。作用于此通道的特异性药物现正开发中。甲状旁腺激素相关蛋白(PTH-RP)是很多组织发挥不同功能时的介质,如对软骨细胞分化的调节。肿瘤分泌过多 PTH-RP 进入血液,就是癌性体液性血钙增高的主要病因。同骨吸收活化剂一样,骨形成活化剂也了解甚少,特别是此过程还涉及复杂的成骨细胞增生和分化的相互作用。其他与此过程有关的因素如Ⅰ型胰岛素样生长因子和转化生长因子β

(transforming growth factor-β),后者是选择性存在的,成骨细胞和骨细胞中浓度甚高。此外,骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins)还是胚胎模式主要决定因素(转化生长因子-β 同类物),能在软组织处诱导骨形成。前列腺素能促使骨形成及骨吸收,在骨骼系统炎症过程中,可能也是重要介质。

### 骨的再建

骨的生长或塑型,开始是在膜内或沿软骨边缘发生的(如骨膜或骺板)。皮质骨细胞含量虽少,但却是通过缓慢有序的局部吸收和重建周期不断进行再建的。介导此过程的是局部再建单位(亦称**骨单位**〈osteon〉〈图 257-2〉即**多细胞基础单位**〈basic multicellular unit〉)。再建始于破骨细胞的挖凿形成空洞,随着吸收管道的推进,破骨细胞即为其他细胞所取代。经过数月时间,洞缘渐有圆柱状沉积的新骨出现,直至再次充填完毕,结束此周期。这就是正常骨吸收和骨形成协调关系的重要实例。影响这两个过程中的一方,大多也会使另一方发生同样改变。现在还不清楚骨吸收和骨形成二者间内在联系是由哪些因素决定的,可能涉及很多生长因子,它们在骨的细胞外基质中,局部浓度很高,骨吸收即在这些因子作用下进行,或在吸收过程中释出这些因子。

### 肠

#### 矿物质吸收

肠内镁和磷酸盐吸收没有精密调节,也未作过深入研究。而肠对钙的吸收则有严密调控,并已作过充分的定量研究。钙吸收主要是在小肠完成的,膳食中钙摄入量差异很大,被动吸收量约 10%,其余在肠内的净吸收量由活性维生素 D 代谢物调节,特别是血中 $25(OH)_2D$。在正常膳食情况下,钙吸收量约为 10%;但在膳食中钙摄入量低时,血中 $1\alpha,25(OH)_2D$ 水平继发增高,可使钙吸收率增至约 90%。

### 肾

#### 离子滤过和重吸收

来自血浆的非蛋白结合性钙、镁和磷酸盐,能通过肾小球。但在肾单位远端卓有成效的选择系统作用下,又能使肾小管液中的这些矿物质,回收达 99% 以上。肾小管对钙的回收,主要由 PTH 促成,噻嗪类和锂也能使肾小管对钙的回收增加。而无论是否有袢利尿剂作用,盐水负荷即可抑制此过程。肾小管对磷酸盐的回收,主要在 PTH 的负面影响下。有些肿瘤分泌 TGF-23(成纤维细胞生长因子基因族的第 23 号成员)过多,它是一种促使磷酸盐由尿排出的肽类。有些非肿瘤性低磷酸盐血症也与此物有关。

## 流通整合:矿物质平衡和营养

整个儿童时期和青春期发育接近完成时,骨骼生长最快,骨钙沉积率一般可达 200 ~ 400 mg(5 ~ 10 mmol)/d。妊娠末 3 月胎儿矿化和哺乳期间,每日母亲血钙流出量增加亦与此相似。20 ~ 35 岁期间,骨矿物质平衡保持于 0 左右,此后即缓渐减少。这种骨矿物质脱失,以椎骨的骨小梁最重,约于绝经期到达顶峰(手术绝经后的最初 1 ~ 4 年为每年 3% ~ 10%)。

正常成人每日钙摄入量 400 ~ 1500 mg(10 ~ 37.5 mmol)(主要由乳品中获得),可使钙平衡保持为 0。美国人每日钙摄入量一般为 500 ~ 800 mg(12.5 ~ 20 mmol),现在还不能肯定保持骨健康所需最低钙摄入水平。在一般每日钙摄入 700 mg(17.5 mmol)的情况下,约 1/4 即 175 mg(4.37 mmol)能被吸收。在骨代谢平衡期间,这样的吸收量应与尿中排出量相当(皮肤少量排出略而不计)。

由于血液和 3 个主要储库(骨、肾小管腔和肠腔)间矿物质流通量很大,因此要把轻微改变归咎于某一储库常非易事。例如与年龄相关的特发性骨质疏松时的骨矿物质缓渐脱失,是反映骨内还是肠内钙流通量原发性改变,还是二者联合作用,就很难肯定。

## 体内矿物质稳定的激素调节

### 甲状旁腺激素

#### 合成、分泌和代谢

甲状旁腺激素(PTH)是保持血中钙和 $1,25(OH)_2D$ 水平、抑制血中磷酸盐的快速调节激素(表 257-3)。PTH 主要以 84 个氨基酸的天然肽,储存在甲状旁腺细胞。后者即以天然分子分泌 PTH,也可能是只含生物学活性的片段。PTH分泌入血后,

表 257-3

主要促钙激素的作用*

| 激素 | 主要靶组织 | 作用 |
|---|---|---|
| 甲状旁腺激素 | 近端肾小管 | 增加血清 $1\alpha,25(OH)_2D$ |
| | 远端肾小管 | 增加钙重吸收 |
| | 近端和远端肾小管 | 减少磷酸盐重吸收 |
| | 骨 | 增加钙和磷酸盐吸收 |
| 降钙素 | 骨 | 减少钙和磷酸盐吸收 |
| $1\alpha,25(OH)_2D$ | 小肠 | 增加钙吸收 |
| | 骨 | 增加钙和磷酸盐吸收 |
| | 甲状旁腺 | 减少 PTH 合成 |

也能通过代谢产生 PTH 片段。PTH 的氨基端(1～34 残基)即能具备受体结合和生物学活性的功能。

### 血钙对甲状旁腺的影响

作为 PTH 和 $1\alpha,25(OH)_2D$ 血中水平调节器的甲状旁腺,通过对细胞外液钙的膜结合受体,对细胞外液中离子钙改变极为敏感,至少能从三方面对此作出回应。首先,低钙浓度本身就能刺激甲状旁腺细胞增大,数量增多(继发性肥大和增生)。其次,低钙刺激 PTH 生物合成并持续 1～2 日。第三,钙水平减低能在数秒钟内促成预成 PTH 分泌。甲状旁腺细胞与其他大多数激素分泌细胞都显然不同,它们在细胞外钙减低的情况下,是作出分泌不变或减少的反应(如分泌降钙素对 C 细胞的控制)。

### 甲状旁腺激素作用机制

PTH 与质膜 7 次跨膜 G 蛋白耦联受体结合,再由 PTH 受体活化而使 PTH 靶细胞胞质中环 3′,5′-腺苷一磷酸(环磷酸腺苷)(cAMP)及其他第二信使增多,从而使 PTH 迅速作用于骨和肾中靶细胞。PTH-RP 的氨基端与 PTH 为同源性,很多癌症都能分泌此物,并以其与 PTH 同一受体的相互作用而促使血钙增高。

### 甲状旁腺激素对骨的作用

PTH 刺激成骨和破骨细胞。对破骨细胞的作用是间接的,因为这些细胞没有 PTH 受体。RANK-配体对成骨细胞的刺激,是 PTH 激活破骨细胞的间接介质。PTH 水平极度增高时,骨形成过程中骨吸收明显增加。应用外源性 PTH 同类物,也能使骨密度增加。

### 甲状旁腺激素对肾的作用

PTH 对肾的作用是提高近端肾小管中 $25OHD_3$ $1\alpha$ 羟化酶活力,促使 $1,25(OH)_2D$ 合成。PTH 还作用于肾单位的远端部分,增加肾小管对钙的重吸收。此外,PTH 还能抑制远端(可能也有近端)肾小管对磷酸盐的重吸收。PTH 也能抑制重碳酸盐的重吸收。

### 甲状旁腺激素对肠的作用

PTH 对肠无重要直接作用。但它对肾脏的直接作用,提高血清 $1\alpha,25(OH)_2D$ 水平,能通过骨化三醇(calcitriol)作用于肠内钙吸收而产生重要继发影响。

## 钙

### 降钙素的合成与分泌

降钙素(calcitonin)是 32 个氨基酸构成的肽,正常由滤泡旁细胞(parafolicular cells)即 C 细胞合成和分泌,为甲状腺内的神经外胚层细胞。钙和某些肠肽(胃泌素、高血糖素)能促使降钙素分泌(第 261 章)。

### 降钙素作用

高浓度降钙素直接抑制破骨细胞功能。降钙素还作用于肾,并有轻度促尿钠排出作用。但降钙素的这些作用,尚未发现在正常生理活动中有何重要意义。降钙素主要是作为肿瘤标记而为人关注的,特别是对家族性滤泡旁细胞(C 细胞)增生的提示,还可用于溶骨性病变如 Paget 病的治疗。

## 维生素 D 及其代谢物

### 维生素 D 的合成

维生素 $D_3$ 是由皮肤中 7-脱氢胆固醇合成的开环类固醇(secosteroid)(即有一个环被打开的类固醇),阳光中紫外线(UV)促使此反应的进行(图 257-3)。UV接触量,决定于户外活动时间,海拔高度,季

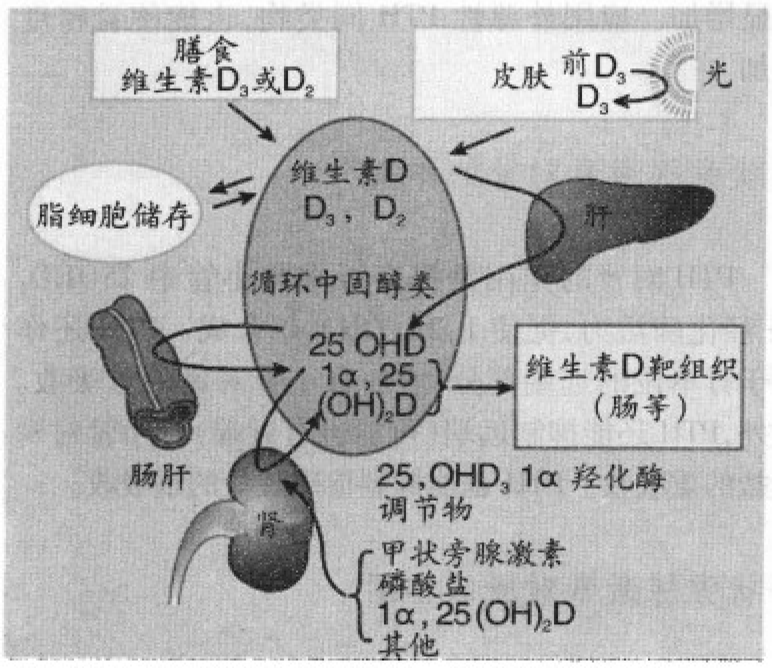



**图 257-3** 维生素 D 活化途径。此过程涉及很多脏器，任何环节的功能失常，都能对临床产生重要影响。

节，大气粒子等。由植物固醇麦角固醇（ergosterol）合成的维生素 $D_2$，是维生素 $D_3$ 同类物，可用作膳食增补或药物。维生素 $D_2$ 和 $D_3$ 对人类的代谢和作用均相似。美国 $D_2$ 比 $D_3$ 应用更广，是由于 $D_2$ 发现更早，1930 年前后即已推出。食品中添加维生素 D 预防维生素 D 缺乏、佝偻病和骨软化则是公卫事业的重大发展。

### 维生素 D 代谢物的羟化

维生素 D（指 $D_2$ 和 $D_3$ 同工型联合体）在肝细胞中转化为 25OHD。此反应不在代谢控制下，而是主要由其前体维生素 D 的血清水平决定的。正常情况下，25OHD 只能在近端肾小管转化为 $1\alpha,25(OH)_2D$（骨化三醇），所需细胞色素 P450 酶系统（CYP27B1）由 PTH 激发。因此骨化三醇生成缺乏也是 PTH 缺乏和很多肾脏病变的表现之一。正常胎盘中也会发生类似的非 PTH 依赖性 1α-羟化，肉芽肿组织如结节病（sarcoidosis）时也有些反应。25OHD 和 $1\alpha,25(OH)_2D$ 也能在其他残基（C-23，C-24，C-26）处羟化，但这些转化主要作用是为维生素 D 代谢物灭活。1α-羟化酶除受 PTH 刺激外，还受 $1\alpha,25(OH)_2D$ 抑制。而 $1\alpha,25(OH)_2D$ 又能激活羟化酶以灭活维生素 D 代谢物，完成生物反馈环。

### 维生素 D 代谢物的吸收和转运

像其他固醇（sterols）一样，维生素 D 代谢物也进入血流，小部分进入肠肝循环。如皮肤维生素 D 合成量为边缘性，则任何原因所致肠吸收不良，都能引起维生素 D 缺乏。维生素 D 代谢物为脂溶性，在血浆中循环时主要与一种特异性 25OHD 结合蛋白结合，其次是与其他载体结合。

### 维生素 D 代谢物作用机制

维生素 D 是灭活前体，而 25OHD 和 $1\alpha,25(OH)_2D$ 皆有活性。25OHD 总浓度虽比 $1\alpha,25(OH)_2D$ 高出约 1000 倍，但后者对维生素 D 受体的亲和性高得多，正常情况下维生素 D 活化程度即决定于此。骨化三醇在靶细胞内与受体结合。维生素 D 受体与其他类固醇受体以及甲状腺激素和视黄酸（维 A 酸）（retinoic acid）受体，皆为高度同源性，都是部分基因转录的 DNA 结合调节剂。

### 骨化三醇对肠的作用

骨化三醇[$1\alpha,25(OH)_2D$]可使肠腔内钙进入血流增多，这是它在生理情况下的主要作用。而促使肠腔中磷酸盐和镁进入血流的程度则要小得多。

### 骨化三醇对骨的影响

骨化三醇对骨的影响（抗佝偻病作用），间接来自它促肠腔内钙进入血流的作用。维生素 D 缺乏时骨矿化缺陷，是血钙和血磷酸盐减低共同引起的，而血中磷酸盐减低，又是继发性甲状旁腺功能亢进所致肾源性磷酸盐流失过多引起的。骨化三醇对骨细胞是否有直接同化作用，仍有争议。

虽然生理性骨化三醇水平能帮助钙进入骨内，但药物治疗期间有时可能发生的超生理浓度维生素 D 代谢物，则可使血钙增高，部分是由于破骨细胞数量和活性增加，故骨吸收增加，骨钙入血亦随之增多。

### 骨化三醇的其他作用

骨化三醇抑制 PTH 生物合成和分泌。骨化三醇的直接负效应，能对甲状旁腺功能构成一种短环负反馈，而无论血钙水平如何。骨化三醇直接作用于肾脏促使 25OHD 羟化的酶；抑制 $25OHD_3$ 1α-羟化酶，对肾小管和其他组织中分解 25OHD 的其他羟化酶，则为激发作用。药学剂量骨化三醇对银屑病患者皮肤

的保护作用，以及罕见的维生素D受体严重缺陷综合征时的完全性脱发，则提示骨化三醇可能对皮肤和毛发也有保护作用。还有很多脏器虽也有维生素D受体存在，但在正常生理情况下，除小肠外，尚未发现有何作用。

## 其他激素

### 性类固醇

性类固醇（sex steroids）特别是**雌激素**（estrogen），对骨的促合成代谢作用虽慢，但却极为重要。影响是直接加于骨器官的，可能是通过成骨细胞中的受体作用。雌激素缺乏时，骨再建加速而骨吸收率则失之过高，特别是在骨松质中。

### 糖皮质激素

糖皮质激素（glucocorticoids）对很多参与矿物质代谢的细胞都有影响。最突出的是糖皮质激素浓度病理性或药物性增高时骨质变薄，主要可能是对成骨细胞的抑制作用。此外，糖皮质激素还能拮抗维生素D代谢物，但其机制仍未洞悉。

### 甲状腺激素

甲状腺激素（thyroid hormones）对骨细胞也有直接作用。甲状腺激素过多时，骨钙释出增多。甲状腺激素缺乏对骨的影响，以先天性甲状腺功能减退时的软骨和骨骺生长障碍表现得最为突出。

### 生长激素

生长激素（growth hormone）促使骨和软骨生长，部分是由于刺激局部成骨细胞和软骨细胞，产生IGF-1。由此产生的结果在青少年是**巨人症**（gigantism），成人是**肢端肥大症**（acromegaly）。

## 矿物质代谢紊乱的调适

两种主要促钙激素即甲状旁腺激素和$1\alpha,25(OH)_2D$相互作用，并对多处靶组织施加影响，控制钙、磷酸盐和镁（程度较低）代谢（图257-4；表257-3）。调适时间或短至若干分钟，或长达数月。

血中离子钙水平几乎保持不变，昼夜轻微改变主要是反映进餐时钙通量的突然增高。正常情况下，血清PTH和$1\alpha,25(OH)_2D$水平的昼夜改变很小。血清磷酸盐水平的昼夜波动则甚大，9:00 A.M.左右最低，6:00 P.M.和4:00 A.M.时最高。

## 血钙增高

长期血钙增高与体内矿物质稳定整合系统（integrated mineral homeostasis system）多步骤的继发性偏移相关。成人最常见的钙过多状态是原发性甲状旁腺功能亢进时。当然，在此情况下，正常钙调节机制大多会发生改变。原发性甲状旁腺功能亢进时，血中PTH水平增高，$1\alpha,25(OH)_2D$水平常亦增高，由此所致肠、骨、肾中钙库失常，使得进入血流的钙通量增加。而非甲状旁腺功能紊乱所致钙过多，如溶骨性转移瘤、骨固定、膳食性钙负荷过多（乳碱综合征）等情况时，整合性代谢形式即与此不同。乳碱综合征（milk-alkali syndrome）时，甲状旁腺作出适度反应，因血中离子钙增加而受到抑制，故血中PTH和$1\alpha,25(OH)_2D$浓度减低。钙滤出负荷异常增高而无PTH的抗尿钙排出作用，将使尿钙排出大为增多。这样只要持续数周，就能造成不可逆性肾损害。

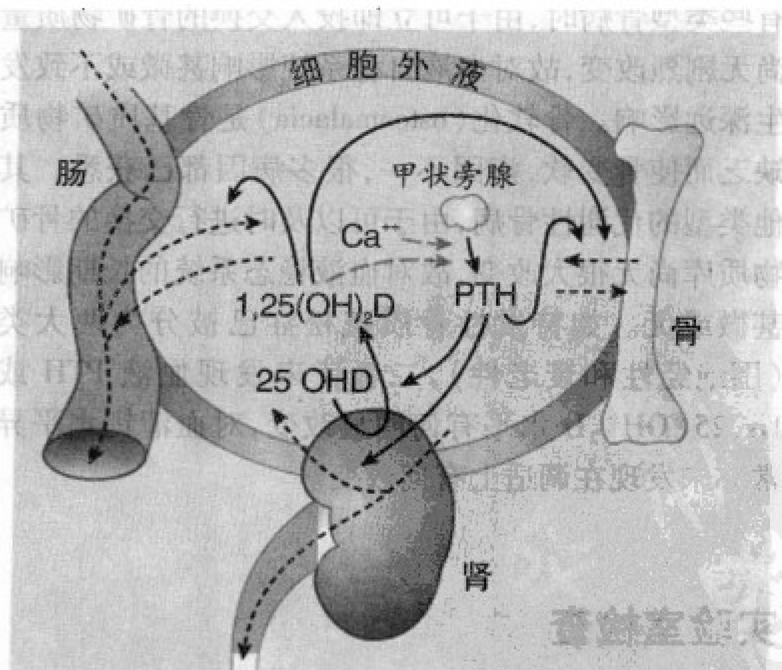



**图257-4** 甲状旁腺激素（PTH）和骨化三醇[$1\alpha,25(OH)_2$维生素D = $1\alpha,25(OH)_2D$]的分泌与作用的整合控制，侧重于钙流通情况。实线表示PTH和骨化三醇的分泌与靶器官；实线、点线表示激发效应，长虚线为抑制效应。

## 血钙减低

血钙减低如非甲状腺功能减退所致,甲状旁腺一般都会发现钙水平减低信号。为保持内环境稳定,PTH 分泌增加(数秒钟内),PTH 生物合成增加(数日内),甲状旁腺细胞增生(数周内)。这种继发性甲状旁腺功能亢进即可促使肾小管分泌1α,25(OH)$_2$D增多(如无25OHD 及25OHD 1α-羟化酶的内在缺乏),由肠腔、骨和肾小管腔入血的钙净通量增加。各钙库在此整合反应中报效作用的大小,部分决定于该库的长期状况以及 PTH 和骨化三醇的相对水平。只有在 PTH 和 1α,25(OH)$_2$D 的溶骨效应被削弱的情况下(可供及时调拨的钙库枯竭或其他类型快速减敏〈tachyphylaxis〉作用时),血清钙水平才会开始下降。继发性甲状旁腺功能亢进对磷酸盐的稳定具有重要影响,是因为它直接作用于骨和肾,提高骨的磷酸盐流通量,并使尿中磷酸盐排出同样增多。甲状旁腺功能减低时,虽然 PTH 和继发性 1α,25(OH)$_2$D 缺乏或完全缺失,有些矿物质组分仍能保持稳定。

## 代谢性骨病

有些类型的代谢性骨病(metabolic bone disease)时,矿物质进出血流出现严重平衡失调,包括溶骨剧烈、钙通量增加和很多类型骨软化时的钙通量减少。有些类型骨病时,由于可立即投入交换的骨矿物质量尚无剧烈改变,故对血液自稳系统影响甚微或不致发生深远影响。骨软化(osteomalacia)是骨基质矿物质缺乏而使骨变软,病因不一,很多病因都已获悉。其他类型的代谢性骨病,由于可以及时进行交换的骨矿物质库尚无很大改变,故对血液稳态系统的长期影响甚微或无。如特发性骨质疏松症已被分为两大类(围绝经性和衰老性),二者皆未发现血液 PTH 或 1α,25(OH)$_2$D 水平有何明显改变,对血清钙水平异常亦未发现在调适上有何改变。

# 实验室检查

## 血中电解质

### 血钙

为使血中白蛋白的浓度稳定,测定总钙量应在空腹坐位或卧位取样送检。多数实验室作此检查收费有限而准确性很高。多通道筛检测得的血钙增高或减低,常为提示可治病变的最初线索。美国实验室对血清钙传统上都以分升中毫克数报告,一般正常范围为8.8~10.2 mg/dL。由于钙的分子量为40,二价,故很易转化为每升毫克当量(以分升毫克数除以2.0)及毫克分子单位(SI 单位)(分升毫克数除以4.0)。因清蛋白浓度偏移而使血清总钙量测定失真的情况,可以通过简便公式进行“校正”(以更好反映离子钙水平)。(如血清白蛋白低于正常均值时,可将总钙量上调,即白蛋白每低 1 g/dL,血钙上调 1 mg/dL〈0.25 mM〉,反之亦然。)如血钙改变方向或程度难以肯定,应作离子钙测定,因为它的结果更为可靠,并能直接反映病理生理状况。但测定离子钙对实验室技术要求高于总钙测定,测定结果的再现性(reproducibility)较差。钙主要流通部位(骨、肠、肾小管液)的钙进出流量失常,可使血钙测定发生改变。

### 血中磷酸盐

血清中磷酸盐测定,只有30%为无机化合物。通常是以元素磷单位数报告。这样可以避免一些因考虑摩尔阴离子含量而发生的混乱(血清中磷酸盐的一碱基和二碱基状态处于可变平衡中)。主要决定因素是 PTH、年龄、性别、食物和昼夜节律。血清磷酸盐对细胞内磷酸盐储备只是一项很弱的指标。围绕均值的上下浮动范围比钙大。因此最好在清晨空腹时测定。

### 血镁

像磷酸盐一样,血清镁也是由它的肾排出阈和体内总库存决定的。原发性血镁失常实甚罕见,但在重大疾病时,仍可发生重要改变,如化疗及严重烧伤时;组织坏死可使血镁浓度增高,液体大量损失时则可使之减低。

## 血中激素

### 甲状旁腺激素

矿物质平衡可能发生紊乱时,PTH 往往是首先须作检查的参数。二位点免疫测定法所得结果,虽能如实反映生物学活性完好的 PTH,但与少量灭活形式

的 PTH 也能发生交叉反应,还会遗漏远位氨末端。不过测试的临床相关性极佳,肾功能障碍时,一般只需稍作调节。

### 降钙素

降钙素也可用放射免疫法(RIA)测定。临床应用有限。RIA 用于 C 细胞瘤早期的家族性筛检时,注意正常范围须以选择性 C 细胞激发记录及病人年龄进行调整。诊断 2 型多发性内分泌瘤(multiple endocrine neoplasia, type 2)以作 *RET* 基因测序更好。

### 25-羟维生素 D

作为灭活前体的维生素 D,很少在临床情况时测定。有两种不同的维生素 D 代谢物可资测定,重要的是必须了解这两种代谢物即 25OHD 和 $1\alpha,25(OH)_2D$一般是反映两种完全不同情况。血清 25OHD 是反映维生素 D 营养状况的指标,也是反映固醇吸收状况的良好指标。阳光缺乏、维生素 D 补充不足、脂肪吸收不良和肝脏对维生素 D 代谢物分解加速等情况时,测定结果减低。浓度高于正常时,机体很易进行代偿,因此危险性增高只见于服用药学剂量维生素 D 或 25OHD 过多时。

### 1α,25-二羟维生素 D

测定血清 $1\alpha,25(OH)_2D$ 是反映类固醇激素的指标,肾脏对此物的生成,一般是在血中 PTH 的精密控制下。即使在维生素 D 中毒、血中 25OHD 增高的情况下,由于此调节系统的作用,血清 $1\alpha,25(OH)_2D$ 水平也能适度减低。血清 $1\alpha,25(OH)_2D$ 水平的诊断意义有限,但在某些情况时,矿物质紊乱病因原无所知,而由$1\alpha,25(OH)_2D$水平的增高或减低,亦可提示线索,前者如结节病和其他肉芽肿,后者如某些肾小管病变(X 连锁低磷酸盐血症等)时。由于骨化三醇在血中的半衰期很短(3~6 小时),因此很少以此监测药物学功效。

### 骨病时的血液指标

血清中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase)可以反映其源出部位骨、肝和胎盘以及它在胆道树的排出情况。成骨细胞活动增加时,血清中骨源性碱性磷酸酶大为增加。利用骨碱性磷酸酶的理化特性(它是总碱性磷酸酶中的不耐热部分),能对其进行选择性测定,还可以其他方法测定(如在某些科研中心里的 RIA)。骨碱性磷酸酶水平增高,表明骨更新率增高(甲状旁腺功能亢进、Paget 病)。Ⅰ型前胶原(procollagen type 1)特定部分和其他骨特异性蛋白作为骨病特异性指标的可能性,也在积极研究中。骨钙蛋白(osteocalcin,有时称为 Gla 蛋白)是另一成骨细胞性特异蛋白,已用于某些骨更新的长期研究,但因对弥漫性骨病不够敏感,使其在临床广泛应用上受到影响。

## 直接骨检查

### 骨放射线像和扫描

骨病检查常由常规 X 线照相开始,很多骨病都有特异性影像改变,或为进一步诊断检查(如骨活检)提示局灶性病变部位。锝-99m 二膦酸盐骨扫描能揭示无放射线改变的局部病变,标记物为骨矿物质吸附,局部血流量增加,如无骨折,即足以视为阳性信号。

### 骨质量指数

骨质量(bone mass)可以不同方法进行非介入性测定,如双通道 X 线摄影,单或双通道光子吸收测定,计算体层摄影(CT)等,其他方法也在开发中。具体选择哪项检查,主要当由工作经验和费用决定。系列检查时,这些项目都有不同程度缺陷,主要是费用高昂、准确度不足、不同单位间对比性差等。

### 骨活检

骨活检(bone biopsy)尚未广泛应用,它可能是确定局部或广泛性骨病如骨髓肿瘤的最终诊断工具,尤其适用于骨软化和骨质疏松症的鉴别。事先给予 2 剂脉冲式四环素(相隔 14 日),可以得到骨形成方面的最佳资料(四环素选择性吸附于骨样组织矿化前沿,故可在活检取样中显示荧光信号)。如拟作此检查,医生个人应就检查指征及具体操作向有关专家咨询。

## 肠与矿物质代谢的检查

特异性肠功能试验在当前临床实践中已很少引用。代谢平衡试验很费时间，且费用不菲。放射性或稳定性核素的钙吸收检查在非科研部门也很少应用。有关肠功能的一般指标，本书其他篇章另有讨论。

## 肾和尿的检查

肾活检应只限于肾脏本身或系统性病变时的规范指征时。尿中羟脯氨酸(hydroxyproline)及其他胶原代谢物的排出，是反映骨吸收的实用指标，因为尿中羟脯氨酸约60%来自骨中胶原。吡啶交联(pyridinium cross-links)是尿中另一胶原副产品，可能是反映骨吸收的更实用指标。

测定尿中钙、镁、磷酸盐，是筛检这些矿物质体内总量过多或缺乏的实用方法。尿钙排出主要用于尿路结石检查时。有关尿路结石检查途径的更详讨论，本书他处另有陈述。

## 推荐阅读


Bilezekian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds). Principles of Bone Biology. 2nd ed. New York: Academic Press, 2003.

专著:《骨生物学原理》第2版，在骨病理生理方面论述尤为深入。

DeGroot LJ (ed). Endocrinology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.

专著:《内分泌学》第4版，第Ⅳ篇中有关甲状旁腺的20余章，对甲状旁腺及代谢性骨病论述甚详。其他内分泌及骨病教科书中也有此内容，论述繁简则不尽同。

Favus MJ (ed). Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. New York: Lippincott-Raven, 1999.

专著:《代谢性骨病和矿物质代谢紊乱入门》第4版，读者能通过本书的简要评述，对本领域的当前研究动向有一全面了解。


(**王贤才，郭聚甫** 译；曾汉英，王遇春，于璐 校)

# 第258章

# 骨质疏松

Joel S. Finkelstein

骨质疏松(osteoporosis)是代谢性骨病中最常见的一型,特征是骨矿质和基质平行减少,故骨质量虽已减低而组分则仍正常(图258-1)。由此造成的结果是骨强度减低,发生骨折的风险增加。世界卫生组织(WHO)界定的**骨质稀少**(osteopenia)是指骨矿质密度(bone mineral density)低于高峰骨质量1~2.5 SD(标准差),而**骨质疏松**则是指骨矿质密度比高峰骨质量减低达2.5 SD以上。

## 流行病学

美国有超过2000万人患骨质疏松症,每年约有150万人以此而发生骨折。妇女有生之年,约丧失骨小梁(骨松质,trabecular bone)50%,骨皮质(骨密质)(cortical bone)30%。绝经后白人妇女约40%最终发生骨质疏松性骨折。极度高龄时,约1/3妇女和1/6男子将发生髋骨骨折。每年美国因骨质疏松症支付的保健费用和丧失的生产价值接近140亿美元。

## 病理生物学

任何时段里成人骨密度(bone density)都决定于发育期间达到的最高骨密度和此后的骨丧失(图258-2)。因此青春期骨增积(bone aceretion)不足和成年期骨质丧失加速,都能造成骨质稀少。

### 高峰骨密度的决定因素

骨密度是单位容积中的骨组织量。但在具体操作上,骨密度一般是指单位面积中的骨矿质量,因此实际上测定的是面积而非容积密度。青春期在性腺类固醇作用下,骨密度急剧增加,到成年期已接近儿童时的一倍。其他影响高峰骨密度的因素见表258-2。其中遗传因素对高峰骨密度差异的影响可达80%。遗传因素对骨密度的作用,可从以下几方面得到证明:有骨质疏松症的妇女所生女儿,骨密度即比无骨质疏松症的妇女所生女儿为低。再者,同卵双生间骨密度一致性远高于异卵双生。现知决定骨密度的几个基因是维生素D受体基因,雌激素受体基因,1型前胶原基因(type 1 procollagen genes)以及低密度脂蛋白相关蛋白5(LRP 5)基因等。

骨密度男大于女,黑人高于白人。这些差异至少部分是骨和身材大小不同造成的,男子和黑人中骨质疏松发生率低于妇女和白人,可能与此有关。有体质性青春发育滞后史的男子,高峰骨密度减低,可能是某些男子发生骨质疏松的重要原因。月经初潮(menarche)晚的妇女,也有类似情况。同卵双生研究提示:中度补钙,可使青春期前骨增长加速。高峰骨密度与体力活动的关系也有报道。

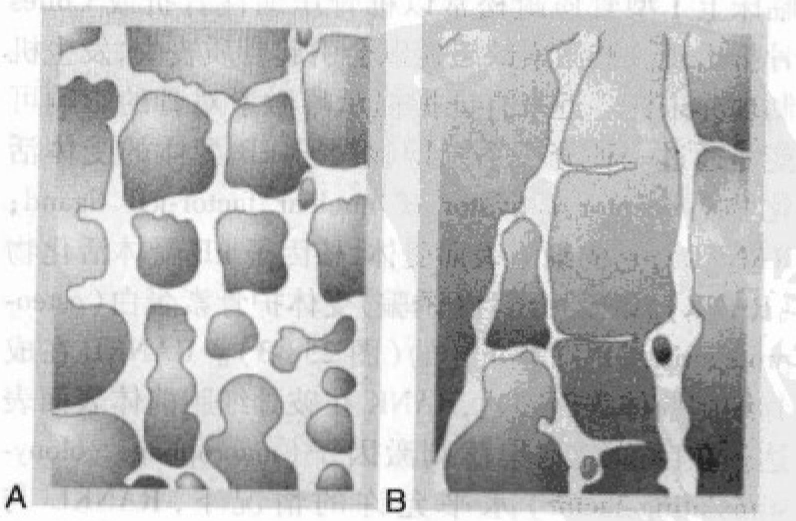



**图258-1** 正常(A)和骨质疏松(B)时的骨显微结构。注意骨皮质变薄和骨小梁丧失。(由Kumar P,Clark M. Clinical Medicine. 5th ed. London:WB Saunders,2002复制。)

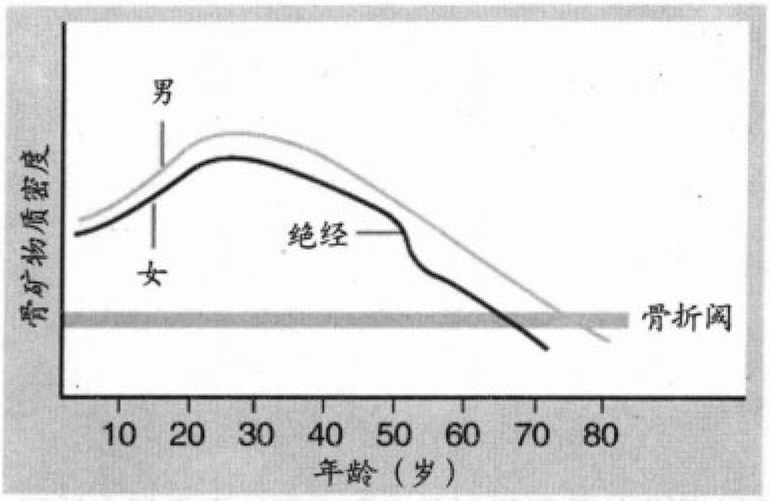



**图258-2** 男性和妇女骨皮质密度随年龄而改变的比较。女性的骨皮质高峰密度低于男子，绝经时骨质丧失迅速，故到达骨折阈界的时间比男子早（骨折阈界是指骨质疏松性骨折发生风险开始增高的骨密度水平）。

## 成人骨质脱失的生理性原因

骨密度到达高峰后，多年内均保持稳定，以后再趋下降。女子骨质脱失是在月经终止前开始的，但确切时间仍未详。一旦月经终止，骨质丧失速度即可增长数倍。绝经最初5～10年中，松质骨以每年2%～4%速率下降，密质骨下降速率是1%～2%。在此期间，女子共可丧失密质骨约10%～15%，松质骨25%～30%，但雌激素替代疗法可以防止这种骨质丧失。女子骨质丧失速率，个体差异亦大。有些妇女绝经后能"抗拒"骨质丧失，此中原委，现亦未详。还有些妇女的骨质疏松比她实际年龄应有的情况更重，据说是患有1型即"绝经后"骨质疏松症。据认为，这些妇女骨吸收加速抑制甲状旁腺激素，而使1,25-二羟维生素D的产生减少，故肠内钙吸收受到限制。临床上Ⅰ型骨质疏松常以椎骨压缩性骨折或Colles骨折出现。雌激素缺乏何以会引起骨质丧失，发生机制现亦未详。近来有证据提示雌激素对骨的影响可能是通过一种分子系统即核因子-κB配体的受体活化物（receptor activator of nuclear factor-κB ligand; RANKL），它的细胞表面受体，核因子κB受体活化物（RANK），以及可溶性（诱骗）受体护骨素蛋白（osteoprotegerin; OPG）等介导的（图258-3）。RANKL在成骨细胞前体表面表达，RANK在破骨细胞前体表面表达。在巨噬细胞集落刺激因子（macrophage colony-stimulating factor）水平允许的情况下，RANKL与RANK结合，即可促使破骨细胞前体分化为成熟的破骨细胞（图258-3）。包括成骨细胞在内的很多类型细胞产生的循环中蛋白OPG与RANKL结合，即可抑制破骨细胞发育。雌激素缺乏时，OPG生成减少，成骨细胞前体细胞上RANKL表达增加，则可使破骨细胞发育加速，骨吸收增加。反之，应用雌激素可使OPG生成增多，动物实验中，应用OPG可以消除啮齿动物由卵巢切除诱导的骨质丧失。雌激素缺乏可使促使骨吸收的细胞因子如白介素-1（IL-1）、白介素-6（IL-6）和肿瘤坏死因子（TNF）等生成增多。雌激素缺乏也使刺激骨质生成的生长激素如胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor-1）及转化生长因子-β（transforming growth factor-β）等在骨内的产生减少。雌激素对RANK/OPG系统的影响，至少部分是由它对这些细胞因子及生长激素的局部或系统生成的作用介导的。雌激素缺乏还使骨对甲状旁腺激素（PTH）骨吸收作用的敏感性增加。此外，从成骨细胞发现雌激素受体，也使人想到雌激素缺乏也可能直接影响骨的形成。

经过绝经后骨质快速丧失期，还会继以比较缓渐的骨质丧失，持续终生。正常衰老引起的骨质稀少，男女都可见到，即Ⅱ型或**"老年性"骨质疏松**（"senile" osteoporosis）。由于Ⅱ型骨质疏松时骨松质和骨密质减少较为均衡，髋、盆、腕、肱骨近端、胼骨近端和椎体等处骨折皆甚常见。与Ⅱ型骨质疏松发生可能有关的重要因素有：（1）肾脏产生1,25-二羟维生素D功能的原发性缺陷或肠道对此物的敏感性减低，导致钙吸收减少和轻度甲状旁腺功能亢进；（2）成骨细胞的造骨功能随着年龄的衰老而减低。此外，Ⅰ型和Ⅱ型骨质疏松的区别其实并不严谨，临床表现常有重合。即使是老人，应用雌激素也能使骨质丧失停止。

## 成人骨质脱失的继发病因

有很多病变也能造成骨质疏松，而与女子绝经和男女衰老影响无关（表258-2）。如因高泌乳素血症、神经性厌食及下丘脑性闭经等所致雌激素缺乏的青年妇女，常发生与天然绝经时相似的骨质丧失。性腺功能减低是男子发生骨质疏松症的重要继发性病因。其他内分泌病如甲状腺功能减低、甲状旁腺功能亢进、皮质醇过多症、生长激素缺乏等，也是骨质疏松的重要继发性病因，前二者主要由于骨质吸收增多，后者主要由于骨形成减少和肠内钙吸收的减低。肝胆

**表258-1**

可能影响高峰骨密度的因素

| | |
|---|---|
| 性别 | 生长激素 |
| 种族 | 青春期到来时间 |
| 遗传因素 | 钙摄入 |
| 性腺类固醇 | 运动 |

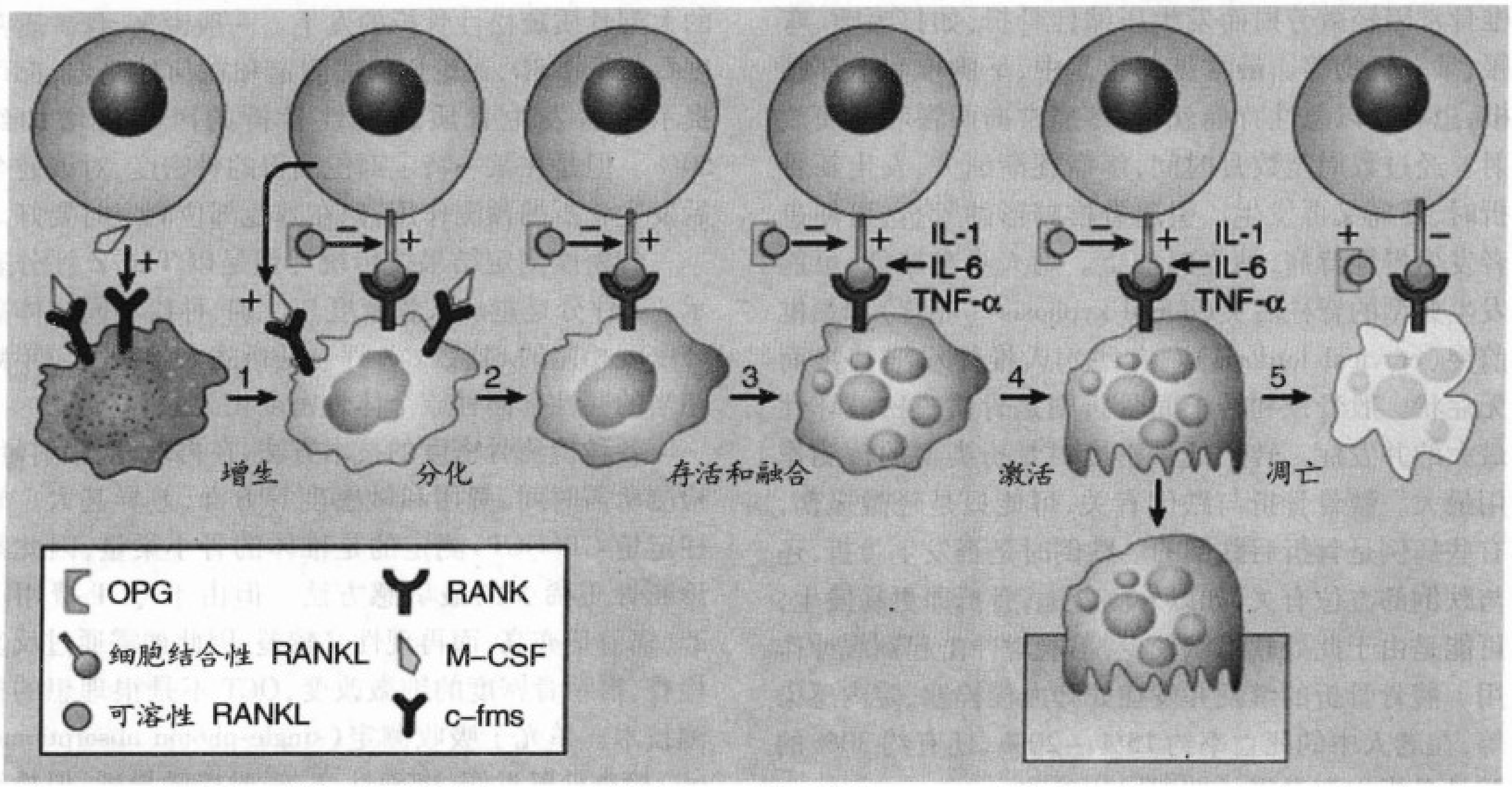



**图 258-3** 核因子 κB 配体受体活化物(RANKL)、核因子 κB 受体活化物(RANK)和护骨素蛋白(OPG)调节破骨细胞发育。M-CSF = 巨噬细胞集落刺激因子;c-fms = M-CSF 受体;IL-1 = 白介素-1;IL-6 = 白介素-6;TNF-α = 肿瘤坏死因子-α。(由 Hofbaner LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of nuclear factor-κB ligand and osteoprotogerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:2355 - 2363.)

病患者最常见的是低流通量骨质疏松,有些患者则是钙或维生素 D 吸收不良所致骨软化(osteomalacia)和甲状旁腺功能亢进。有重型抑郁症(major depression)史的妇女骨密度减低,可能是皮质醇生成增多所致。骨髓病时的骨质疏松,可能是细胞因子对骨再建(bone remodeling)的局部影响或为促使骨吸收的系统因素作用。某些结缔组织病如成骨不全(osteogenesis imperfecta)能影响成年高峰骨质量。很多药物如乙醇、肝素、糖皮质激素、环孢菌素、甲状腺素(抑制量)、抗惊厥剂等,也能引起骨质疏松。乙醇对成骨细胞有毒性,而肝素和环孢菌素则可增加破骨细胞的骨吸收作用。接受抗惊厥剂治疗的病人,可因 25-羟维生素 D 水平减低、继发性甲状旁腺功能亢进、对肠内钙转运的直接抑制以及成骨细胞功能抑制等作用的综合影响,而导致骨质疏松或骨软化。活动受限和类风湿性关节炎病人,骨质吸收加速。此外,胰岛素依赖性糖尿病时,骨质形成亦可减低。

**表 258-2**

**骨质疏松的继发性病因**

| | |
|---|---|
| **内分泌病** | 淋巴瘤 |
| 女性性腺功能减退 | 白血病 |
| 　高泌乳素血症 | 溶血性贫血 |
| 　下丘脑性闭经 | 系统性肥大细胞病 |
| 　神经性厌食 | 癌扩散 |
| 　原发性卵巢过早衰竭 | **结缔组织病** |
| 男性性腺功能减退 | 成骨不全 |
| 　原发性性腺衰竭(如 Klinefelter 综合征) | Ehlers-Danlos 综合征 |
| 　继发性性腺衰竭(如特发性促性腺激素缺乏性性腺功能减退) | Marfan 综合征 |
| 　青春期延迟 | 高半胱氨酸尿症 |
| 甲状腺功能亢进 | **药物性** |
| 甲状旁腺功能亢进 | 乙醇 |
| 皮质醇增多症 | 肝素 |
| 生长激素缺乏 | 糖皮质激素 |
| **胃肠病** | 甲状腺素 |
| 胃次全切除术 | 抗惊厥药 |
| 吸收不良综合征 | 促性腺激素释放激素激动剂 |
| 慢性阻塞性黄疸 | 环孢菌素 |
| 原发性胆汁性肝硬化及其他肝硬化 | 他克莫司 |
| 乳糖酶缺乏 | 化疗 |
| **骨髓病** | **其他病因** |
| 多发性骨髓瘤 | 限制活动 |
| | 类风湿性关节炎 |
| | 肾小管酸中毒 |

## 临床表现

骨质疏松并无症状,除非已引起骨折,通常是椎骨压缩性骨折或腕骨、髋骨、肋骨、盆骨或肱骨的骨折。

椎骨常因轻微劳损而发生压缩性骨折，如打喷嚏、弯腰、举一轻物等。最常见部位是中、下胸椎和上部腰椎，患者常以急性背痛就诊，疼痛常向两腰和前面放射。经过数周至数月时间，疼痛逐渐消失，发生新骨折时，疼痛又再发生。引起脊椎畸形的骨折，可使患者发生慢性背痛，站立时加重。病人身高减低，可能发生典型的脊柱后突(dorsal kyphosis)(驼背)和颈椎前突(cervical lordosis)。有些病人椎体塌陷甚慢而无症状。股骨颈和转子间骨折则是骨质疏松破坏性最大的并发症。转子处骨密度对骨折类型的预测作用最大。髋骨骨折与跌倒有关，可能只是轻微损伤，有些病例是骨折后跌倒的。跌倒时是否发生骨折，还与跌倒的方位有关，如以外侧着地，骨折即更易发生，可能是由于此处软组织较少，不能对冲击起到缓冲作用。髋骨骨折的继发并发症如肺血栓栓塞、院内感染等，在老人中的死亡率约15% ~20%，还有约30%的髋骨骨折幸存者需长期留居疗养院。

图258-4是脊柱骨质疏松的典型放射线象。由于椎体骨松质的缺失，终板似更突显。横向骨小梁缺失，则使纵向骨小梁更为突出。脊柱与周邻软组织间放射密度的正常对比可能亦不复存在。椎骨畸形可表现为塌陷(前、后高度均减低)、前部楔形改变(前部高度减低)或为所谓鳕鱼畸形(由于软骨下板薄弱和椎间盘扩张)，椎间盘向椎体突出，形成Schmorl结节。如无骨折，放射线征对骨质丧失的检查即不敏感，因为骨质量缺失须达相当程度，才能在放射线像上反映出来。

## 诊断

诊断骨质疏松，可根据典型脆性骨折(fragility fracture)或测定骨矿质密度。世界卫生组织(WHO)界定的***骨质稀少***是指骨矿质密度比高峰骨质量减低1 ~2.5标准差(SD)，***骨质疏松***是指骨矿质密度比高峰骨质量减低幅度在2.5 SD以上。测定骨密度是不能区分骨质疏松和骨软化的。

### 骨密度测定

现有几种方法可用于中轴和外周骨的矿质密度测定。大量前瞻性研究证明：桡骨远、近端，跟骨、股骨近端或脊柱骨密度测定，能预测包括髋骨骨折在内的大型骨质疏松性骨折的发生。一般说来，骨矿质密度每减低1 SD，无论用何法测定和在何处测定，都可提示今后发生骨质疏松性骨折的风险将增加约50%。但是在某一特定部位测得的骨密度，对该处今后发生骨折的预测作用，比在其他部位测定时要好。

骨密度测定结果按传统习惯是以T或Z评分表示。T评分是指病人骨密度与性别、种族相同个体高峰密度相差的SD数。Z评分是指病人骨密度与年龄相当的同性别同种族个体骨密度相关的SD数。

各种检测骨密度的技术方法，在再现性、辐射量、检测所需时间、费用和敏感度等方面，差异甚大。脊柱定量CT(QCT)测定的是椎体的骨小梁量，因此是诊断骨质稀少的最敏感方法。但由于QCT费用不菲，辐射量亦高，而再现性又较差，因此如需通过反复检查，揭示骨密度的细微改变，QCT不是很理想的检测技术。单光子吸收测定(single-photon absorptiometry)检查前臂近端，准确性高，辐射接触量低，但检测骨质稀少的敏感性较差，因为它检测的是骨皮质，而在绝经早期，皮质即骨密质的丧失比骨小梁即骨松质

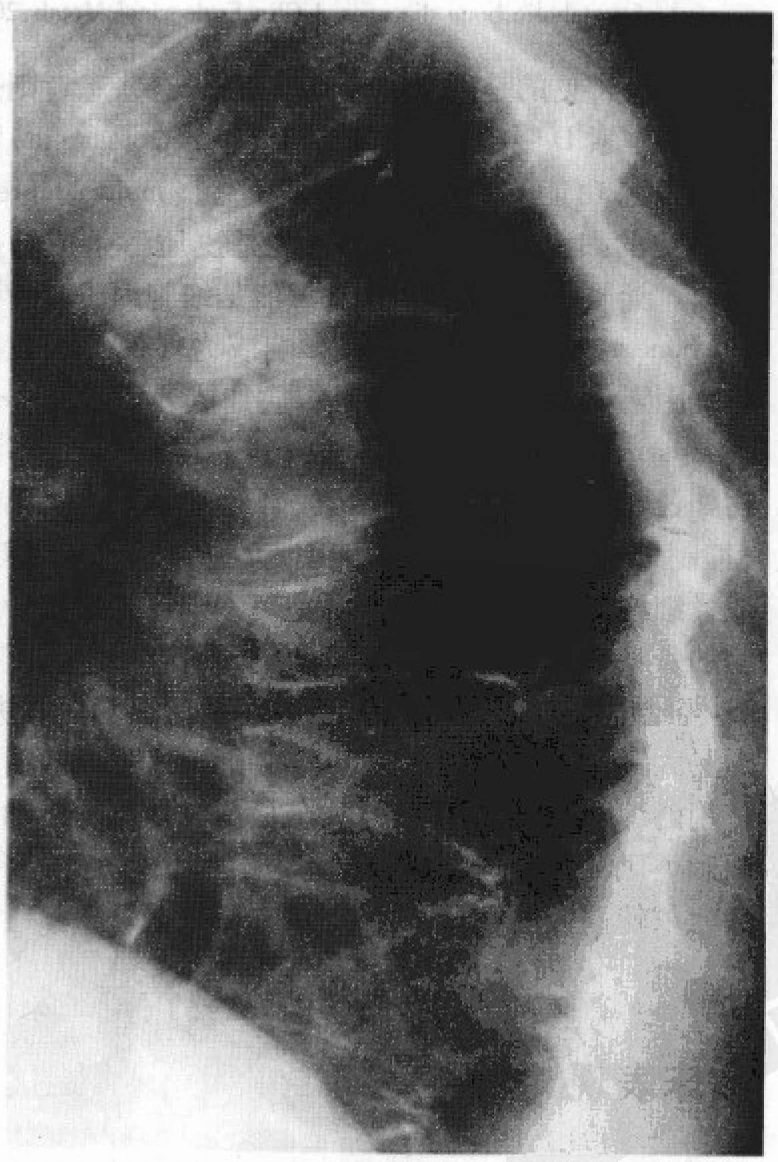


**图258-4** 骨质疏松症患者的脊柱放射线像，注意透光度、压缩性骨折和脊柱后突等改变。

的丧失慢。对多数病人来说,双能 X 线吸收测定法(DEXA)检测腰椎或股骨近端骨矿质密度,都不失为首选检测技术。但因脊柱前后位 DEXA 扫描既有骨小梁含量丰厚的椎体,也有皮质骨丰厚的脊柱后部,因此检测早期骨小梁丧失,敏感性逊于 QCT。但它的准确性高得多,接受的放射量小,检查所需时间短,费用也较低,因此在多数情况下,DEXA 都比 QCT 更为可取,特别是想要通过多次复查,检测骨矿质密度的改变时。有些 DEXA 扫描器,能在前后位和侧位检测脊柱骨矿质密度。检查骨质疏松,侧位脊柱 DXA 比前后位 DEXA 更为敏感,但再现性稍差。50 岁以上男子,棘突后组织变性改变已极常见,后前位脊柱 DEXA 常不可靠。股骨近端 DEXA 测定对髋骨骨折的预测作用,比在其他部位检测时高;有些高龄病人由于脊柱后部与变性改变有关的局灶性骨硬化(focal osteosclerosis),致使椎体骨矿质密度减低掩匿不显,亦以 DEXA 检查为宜。检查骨密度改变的演变情况,脊柱 DEXA 显然优于股骨近端 DEXA。

## 骨更新的生化标志

近年来人们对成骨细胞和破骨细胞的生化标志物测定,十分关注,前者如血清骨钙素(osteocalcin)、骨特异性碱性磷酸酶、1 型前胶原氨端前肽(type 1 procollagen amino-terminal propeptide)和 1 型前胶原羧端前肽(type 1 procollagen corboxy-terminal propeptide)等,后者如尿羟脯氨酸、尿吡啶交联(pridinium cross-links)、尿中 1 型胶原交联 C-端肽(cross-linked C-telopeptides)等。理论上,能预测骨质丧失速率或治疗效验的简便血、尿测试,应该是极有意义的,但是常规检测这些反映骨更新的生化标志物,究竟有多大临床意义,仍未肯定。有些资料提示:骨形成或骨吸收标志物单独或联合测定,对接受钙或其他抗吸收剂的绝经后妇女骨质丧失速率,有预测作用,但有些研究资料则未发现有此作用。骨更新标志物在对骨矿质密度进行校验后,对骨质疏松性骨折的发生还有独立预测作用。目前还不应把骨更新测定列入常规检查项目,因为它们对临床终点的预测还未完善到可以用于具体病人的程度。

## 骨质疏松的继发性病因

已确定骨质疏松的病人,应追溯引起骨质疏松的继发病因,特别是当骨密度明显低于年龄和性别相当的群体时。但对多数病例来说,只要在病史和体检时注意那些可能影响高峰骨质量的因素(表 258-1)和骨质疏松的继发性病因(表 258-2),就足以澄清。骨质疏松病人,血清钙、无机磷酸盐和碱性磷酸酶等水平一般仍正常,但骨折后,碱性磷酸酶水平可能暂时增高。如无肝病,持续碱性磷酸酶水平增高可能提示骨软化、Paget 病或骨转移瘤。其他常规生化检查有助于肝、肾疾病的排除,全血细胞计数可能有助于血液及骨髓增生性病变的发现。多发性骨髓瘤可能很像老年性骨质疏松,故检查骨质疏松时应想到这一可能,特别是在病变程度出乎意料时。建议检测血清甲状腺激素和 25-羟维生素 D 水平,以排除甲状旁腺功能亢进和维生素 D 缺乏。怀疑甲状腺病时,应检查血清促甲状腺素(TSH)水平。由于 Cushing 综合征也能以骨质疏松出现,故 24 小时尿中皮质醇测定及过夜地塞米松抑制试验可能有助。原因不明性骨质疏松的男子,应检查血清睾酮水平和 24 小时尿钙及肌酐定量。骨更新生化标志物测定对病因不明性骨质疏松及病变程度难以解释的病例,可能是有意义的。此外,双重四环素标记后髂嵴活检,可能也很有用,特别是在骨质疏松与骨软化的鉴别上。

## 治疗和预防

目前对已发生的骨质疏松,还无法使之恢复正常。但早期干预,多数人的骨质疏松都是可以防止的,以后治疗,也能使业已发生的骨质疏松不再发展。治疗抉择,须视骨质疏松的病因和病变阶段(病期)而定。如有继发性病因存在,应针对基础病因进行矫治。处在椎体压缩的急性期,处理要点是镇痛剂止痛、肌肉松弛剂、热疗、按摩、休息等。很多因骨质疏松性骨折或畸形而甚感不适的病人,都能受惠于精心安排的理疗方案。有些病人似可受益于围腰(corset)及背部矫形支架。载重和非载重运动对骨质量似皆有良好影响。增强腹肌和背肌的运动,多数病人都能受益,可向熟悉骨质疏松治疗的理疗专家咨询。注意防止跌倒,包括检查用药情况(有无影响稳定性的药物),检查家居环境,注意照明、扶手和地面稳定性等情况,以及参加提高肌力的运动项目等。药物治疗意在防止骨质丧失更甚,减少骨折的发生风险。

### 钙剂

膳食中钙摄入量和肠内钙吸收率都随年龄衰老

而减低。绝经后妇女每日摄人的钙量大多不到500 mg。补钙对绝经早期骨质量的作用,已有几份前瞻性随机研究,结果颇为不一。一般说来,绝经最初数年中,钙剂似能使前臂骨密质的丧失减慢而不是使之停止。但补钙作用显然逊于雌激素及其他抗吸收剂。大多数研究都未证明钙对早期绝经后妇女的脊柱骨质丧失有何保护作用。钙剂治疗对晚期绝经后妇女骨质丧失的防止,似更有效,但多数研究也证明:应用钙剂不能使骨质丧失完全停止。总体说来,钙剂治疗对早期和晚期绝经后妇女似都有一些好处。但如果意在完全制止骨质丧失,尚须另加其他治疗措施。补钙加维生素D,可使65岁以上男子发生非脊椎性骨折的风险减低。●,●美国对11~24岁青少年提出的每日钙摄入量是1200~1500 mg,为25~65岁男子和25~50岁妇女推荐的每日钙摄入量是1000 mg。绝经后至65岁妇女,如已用激素补偿治疗,每日推荐钙摄入量是1000 mg,如未补偿雌激素,每日应摄入钙1500 mg。所有65岁以上老人,每日应摄入钙量1500 mg。

## 雌激素

雌激素替代疗法能抑制破骨细胞的骨吸收作用,防止雌激素缺乏妇女的骨皮质和骨小梁丧失。口服及局部应用都能收效。雌激素替代疗法对早期和晚期绝经后妇女的骨质丧失,都有防止作用。雌激素治疗的最初5年中,脊柱骨矿质密度平均增加3%~5%。坚持治疗的妇女,很少发生明显的骨质丧失。由于绝经后头几年中骨质丧失进展最快,因此如在骨质尚未发生明显丧失的时候,及时应用雌激素,也许收效更大。病例对照研究提示:雌激素治疗可使绝经后妇女前臂、椎体、骨盆和髋骨等处骨折发生风险明显减低。据妇女基础保健(WHI)研究资料,激素治疗可使绝经后妇女发生椎体和髋骨骨折的风险减低。●结合雌激素(conjugated estrogens)(必要时再加醋酸甲羟孕酮〈medroxyprogesterone acetate〉)每日剂量用到0.3 mg或更大时,可以防止骨质丧失。但激素替代疗法要坚持多长时间,仍无定论。雌激素预防绝经后骨质丧失,在美国已获FDA批准。

雌激素替代疗法对骨质量的良好作用虽已充分肯定,但美国绝经后妇女中补偿雌激素的还不到15%。决定是否给予雌激素治疗,还受其他一些因素的影响,应因人制宜,区别对待。有些妇女是为缓解绝经症状而予雌激素的。有些人对可能造成月经的治疗难以接受,恐难坚持用药。雌激素替代疗法如不同时佐以孕激素,可使子宫内膜癌的风险增加。因此子宫完好的妇女,雌激素替代疗法应与孕激素联合应用,后者可以周期性使用(如甲羟孕酮醋酸酯每日5~10 mg每月用药10~14日),亦可持续用药(如甲羟孕酮醋酸酯每日2.5 mg)。后面这种方案最初3~6月中可能发生不规则出血,此后一般不致再有。孕激素也能提高雌激素的骨保护作用。已作过子宫切除术的病人,可每日给予无抗衡的雌激素治疗。

雌激素替代疗法与乳腺癌及心血管病关系,已作过很多病例对照和队列研究,近来还作了随机对照试验。虽然很多研究(至少包括一份荟萃研究)得出的结论是长期(15年以上)补偿雌激素,可使绝经后妇女乳腺癌风险增加约30%。据WHI研究,结合雌激素+甲羟孕酮醋酸酯治疗,在为期5.2年随访中,发生侵袭性乳腺癌的风险增加26%。●随访4年后,乳腺癌风险增加就很明显。因此有乳腺癌史的妇女,雌激素替代疗法一般都应禁忌;一切接受雌激素替代疗法的绝经后妇女,都应定期检查乳腺,每年做一次乳腺X线摄影。很多病例对照和队列研究都指出:雌激素替代疗法可使重大冠状动脉病的发生风险减少约50%。但这些非随机性乳腺癌和心血管病研究在病例选择和诊断性监视不足上存在偏误的可能,还不能完全排除。现在已有两份大规模随机对照试验证明观察性研究考核的雌激素对妇女心血管病影响,显然存在方法偏误,但却尚未得到澄清。以心脏与雌/孕激素替代疗法(HERS)的随机对照研究,考察激素替代疗法对原有冠心病的绝经后妇女心血管病的影响,发现结合马雌激素+甲羟孕酮醋酸酯,并未使4年中心肌梗死和心血管病死亡的总体发生率减低。实际上,激素治疗已使血栓栓塞症的总体风险和第1年中冠心事件增加3倍。在WHI研究中,雌激素+孕激素联合疗法使非致死性心肌梗死和冠心病死亡增加29%,这些妇女进入研究时,大多是没有心血管病的。●目前雌激素疗法主要用于绝经症状的治疗。当然,为解除绝经症状而正在接受雌激素治疗的妇女,也可能在骨上得到其他效益。但如主要目的是预防或治疗骨质疏松,一般不宜选用雌激素。

## 选择性雌激素受体调节剂

他莫昔芬(tamoxifen)是选择性雌激素受体调节剂,可为乳腺癌妇女防止脊柱和股骨(近端)骨质丧失,并使血清LDL胆固醇水平减低。他莫昔芬阻断雌激素对乳腺的作用,但对子宫内膜的作用则与雌激

素相似。有资料提示:本品可使乳腺癌高风险妇女发生乳腺癌的风险减低,但发生子宫内膜癌和静脉血栓栓塞症的风险则是增加的。

雷洛昔芬(raloxifen)是另一选择性雌激素受体调节剂(SERM),与他莫昔芬关系密切,能防止绝经后早期妇女脊柱、股骨(近端)和全身骨质丧失,使血清LDL和总胆固醇水平减低。像他莫昔芬一样,雷洛昔芬也能阻断雌激素对乳腺的作用。雷洛昔芬可使已发生骨质疏松的晚期绝经后妇女发生椎骨骨折的风险减低;但对非椎骨骨折的发生无影响。●像他莫昔芬一样,雷洛昔芬也能阻断雌激素对乳腺的作用。已有骨质疏松的绝经后妇女,雷洛昔芬可使4年中乳腺癌风险减低70%以上。但与他莫昔芬和雌激素不同,雷洛昔芬不会造成子宫内膜增生。对雷洛昔芬的组织选择性,已提出几种可能的解释。雷洛昔芬和雌激素都与雌激素受体的同一部位结合。但是雷洛昔芬和雌激素结合引起的雌激素受体构象改变(conformational changes)是不同的,它使配体-受体复合物调集的辅激活和辅阻抑蛋白(coactivating and corepressing proteins)也是不同的。看来是征调转录因子上的这些差异,最终使得雷洛昔芬和雌激素在某些类型细胞中诱导的基因转录也不相同。雷洛昔芬的组织选择性,可能也与组织间转录因子的不同和两种雌激素受体的表达不同有关。雷洛昔芬为早期绝经妇女预防骨质丧失和已有骨质疏松妇女的治疗,都已得到FDA的批准。推荐剂量是60 mg每日1次。多数妇女对此都能充分耐受。雷洛昔芬可使血管舒缩性潮红和痉挛性肌痛的发生风险稍增,还像雌激素和他莫昔芬一样,可使静脉血栓栓塞症风险增加。

## 二碳磷酸盐化合物

二碳磷酸盐化合物(bisphosphonates)是焦磷酸盐的碳取代类似物,与羟磷灰石(hydroxyapatite)结晶紧密结合,抑制破骨细胞对骨的吸收。已有几种二碳磷酸盐据报告能使绝经后妇女骨矿质密度增加,但经FDA批准可用于绝经后妇女骨质丧失的预防或已发生骨质疏松症的治疗的,还只有阿仑膦酸(alendronate)和利塞膦酸(risedronate)。

阿仑膦酸和利塞膦酸是第二代二碳磷酸盐,作用远大于第一代二碳磷酸盐依替膦酸(etidronate)。氨基二碳磷酸盐(aminobisphosphonates)抑制法尼基焦磷酸盐(farnesyl pyrophosphate)转化为牻牛儿牻牛儿基焦磷酸盐(geranylgeranyl pyrophosphate),这是GTP结合蛋白异戊二烯化(prenylation)所需甲羟戊酸通路(mevalonate patyway)中的环节。结果是使破骨细胞凋亡增加。阿仑膦酸和利塞膦酸每日5 mg口服,可使绝经后早期妇女腰椎和股骨近端骨矿质密度增加。绝经后晚期妇女阿仑膦酸每日10 mg,3年中可使腰椎和股骨近端骨矿质密度分别增加9%和4%。骨质疏松性骨折包括髋骨骨折和显症性椎骨骨折发生率减低约40%~50%●利塞膦酸每日5 mg也有类似疗效报告,但骨密度增加可能略低于阿仑膦酸。●二者对严重骨质疏松妇女(如已有椎骨骨折的妇女)预防髋骨骨折,似最具宏效。虽然停止阿仑膦酸治疗后,骨质丧失可能也会复发,但并无证据表明骨质丧失会加速进行,而且丧失速度是比激素疗法停止后要慢的。

阿仑膦酸和利塞膦酸生物半衰期长。每周服药1次,剂量为常用日量的7倍,骨矿质密度改变与每日1剂时相似。每日1剂和每周1剂的副作用发生率似亦相同。阿仑膦酸10 mg每日1次和70 mg每周一次,都已得到FDA批准。利塞膦酸获准的用法是5 mg每日1次和35 mg每周1次。由于二者在有食物时吸收甚差,故须在彻夜禁食后单独服用,服后至少30分钟内不能进食。个别病人在阿仑膦酸治疗期间发生食管炎及其他胃肠问题。食管炎症状一般在阿仑膦酸治疗开始后1~2月内出现。为减少这些副作用,至少须以8盎司水送服,服药后至少须保持立位30分钟。

像阿仑膦酸和利塞膦酸一样,周期性服用依替膦酸(etidronate),也能防止绝经后早期妇女骨质丧失,增加脊柱矿质密度,也使绝经后晚期妇女椎骨骨折发生率减低。但依替膦酸作用不如阿仑膦酸及利塞膦酸,持续用药多月,能抑制正常骨矿化。虽然初期报告提示周期性依替膦酸可使脊柱骨折减少约50%,但进一步随访发现这些人椎骨骨折风险减低的程度远低于原先的报道,由依替膦酸治疗受益的,可能只限于骨折风险特别高的那些妇女。病人对依替膦酸耐受良好。现已证实:收效最佳的是每3月的最初2周服药,剂量为每日400 mg。为保证充分吸收,服用依替膦酸前后2小时不能进食。但到本文发稿时,依替膦酸治疗骨质疏松症,尚未获得FDA批准。

不能耐受二碳磷酸盐或口服不能吸收的骨质疏松病人,常以帕米膦酸(pamidronate)静脉注射,剂量自30 mg 3月1次至90 mg 6月1次。据无对照研究,本品静注2年中可使脊柱骨矿质密度增加约9%,这与阿仑膦酸口服时报道的疗效是相似的。但帕米膦酸静注对骨折影响如何,尚未明了,本品用于

骨质疏松的治疗，也还未获 FDA 批准。

其他可供静脉注射用的二碳磷酸盐包括唑来膦酸(zoledronate)和伊斑膦酸(ibandronate)等，现正研究中。唑来膦酸 4 mg 每年 1 剂，15 分钟注入，1 年后可使脊柱和髋骨矿质密度分别增加约 5% 和 3%，疗效与口服二碳磷酸盐相似。如果唑来膦酸在减少骨折上的疗效也与阿仑膦酸、利塞膦酸相似，就可能成为绝经后妇女骨质疏松症的重要备择疗法。

## 降钙素

降钙素(calcitonin)是 32 氨基酸肽，正常由甲状腺 C 细胞产生。破骨细胞有降钙素受体，能迅速抑制破骨细胞对骨质的吸收。由鲑提取的降钙素比人降钙素作用更强，因此在多数情况下都比人降钙素更为实用。鲑降钙素治疗对绝经后最初 5 年的骨质丧失作用不一。有些研究组证明：鼻内应用鲑降钙素，能防止脊柱骨质丧失约 3 年，而有些研究组则未证明有此作用。鲑降钙素似能防止绝经晚期妇女的脊柱骨质脱失，但四肢骨皮质的骨质脱失仍在进行。总体来说，降钙素对骨质量的有利作用，似比其他大多数用于骨质疏松治疗的药物对骨质量的作用要小。降钙素对骨质疏松性骨折发生率的影响尚未作过充分研究。有一项研究指出每日鼻内应用降钙素 200 IU，可使绝经后骨质疏松妇女新发椎骨骨折风险减低，但更大剂量时无效。FDA 已批准降钙素可用于绝经晚期妇女骨矿质密度减低的治疗，现有注射和鼻内应用剂型供应。推荐剂量是每日 100 IU 皮下注射，或 200 IU 鼻内应用，并给予适量钙和维生素 D。尚未批准本品用于绝经后骨质丧失的预防。注射降钙素的副作用有恶心、潮红和局部炎症反应，约见于 10% ~ 15% 病例。睡前用药，由小剂量(即 25 IU)开始，以数周时间逐渐增量，常能使副作用减轻。鼻内用药，副作用甚少。个别病例降钙素还可收到明显镇痛作用。总之，降钙素作用和疗效都不如其他抗骨质吸收药物，故只宜用于不能以其他药物治疗的骨质疏松症病人。

## 维生素 D 及其代谢物

维生素 D 对钙在消化道的吸收有重要作用。维生素 D 缺乏虽常见，但美国很少作此诊断。有资料证明：在一般住院病人中，发生髋骨骨折的病人半数以上都有维生素 D 不足。血清 25-羟维生素 D 水平 <15 ng/mL，即可考虑缺乏，很多专家认为血清 25-羟维生素 D 应达 20 甚至 30 ng/mL，才能保证骨处于最佳健康状态。大多数美国人膳食中的维生素 D 含量都远低于推荐的每日摄入量。老人尤易发生维生素 D 缺乏，因为钙吸收随着年龄的老化而减低，皮肤合成维生素 D 的能力也减低。不仅如此，很多老人 25-羟维生素 D 转化为 1,25-二羟维生素 D 的能力也已削弱。维生素 D 形成和吸收减少能引起继发性甲状旁腺功能亢进，而使骨质脱失加速。

小剂量维生素 D (800 IU/d) 加钙剂，可使维生素 D 缺乏老年妇女髋骨及其他非脊柱骨折的发生率大为减少。❶在美国一组 63 岁以上男女老人中，也已发现类似结果。由于这样剂量的维生素 D，尚无毒性反应的报道，因此这种治疗几可向一切绝经后妇女推荐。但更小剂量(400 IU/d)维生素 D，未必能收到同样效果。目前对 19 ~ 50 岁成人推荐的维生素 D 每日摄入量是 200 IU，51 ~ 70 岁为 400 IU，70 岁以上老人为 600 IU。但有些专家主张所有年龄的成人每日都应摄入维生素 D 800 IU。

1,25-二羟维生素 D 对绝经后骨质疏松的治疗作用，争议较多。大剂量 1,25-二羟维生素 D (0.8 μg/d) 加钙，可使骨质量增加，但多数病人也会发生尿钙或血钙增高。每日 0.5 ~ 0.6 μg 佐以钙剂，能保存脊柱骨质量，并使椎骨和非椎骨骨折减少，而毒性反应甚微。现在还不清楚，1,25-二羟维生素 D 治疗是否比小剂量维生素 D 为优。但是由于 1,25-二羟维生素 D 的治疗指数小，因此它的应用也许只能限于不适合其他类型药物治疗的病人。其他维生素 D 同类物能否用于绝经后骨质疏松症的治疗，也在研究中。

## 甲状旁腺激素

现有骨质疏松的治疗，都能抑制破骨细胞对骨的吸收。甲状旁腺激素作用则与此相反，小量间歇应用时，是促使骨质形成。甲状旁腺激素激起的骨形成，组织学征是正常的，强度更为增加，很多动物研究都已证明：甲状旁腺激素能预防雌激素缺乏性骨质疏松，或使这种改变恢复。因促性腺激素释放激素(GnRH)同类物治疗而致雌激素缺乏的青年妇女，甲状旁腺激素能使脊柱矿质密度增加，防止股骨近端和全身的骨质丧失。近来一份大规模多中心随机对照试验证明：绝经后骨质疏松妇女以甲状旁腺激素治疗，疗程中位数 21 月，脊柱骨密度增加 10% ~ 14%，

股骨颈骨密度增加3% ~5%。●甲状旁腺激素治疗还使这些妇女椎骨骨折风险减低近70%,非椎骨骨折风险也减低54%。同时接受雌激素治疗的骨质疏松妇女,甲状旁腺激素治疗收效更佳,如有一项研究指出2年中脊柱密度增加近30%。有些接受甲状旁腺激素治疗的妇女,用药数小时后发生恶心、头痛、头晕、下肢肌痉挛和暂时性血钙轻度增高。甲状旁腺激素是唯一已获FDA批准可用于骨质疏松的真正促同化治疗药。

## 髋关节防护

除骨矿质密度外,跌倒是髋骨骨折的主要危险因素。有一项随机对照试验证明:按解剖情况设计的外用髋防护器,可使脆弱老人的髋骨骨折风险大为减低,但另一项研究未收到这样的效果,也许是由于未正确坚持使用所致。一切很易跌倒的骨质疏松患者,应高度考虑髋防护器的应用。

## 未来治疗

已有几种新型治疗药,正在临床试用中。氟化钠(sodium fluoride)能使脊柱骨密度增高,是人们熟知的。但是氟化物引起的成骨反应,形成的骨质地是不正常的,骨皮质密度有时是减低的。一项随机对照试验证明:常规方式的氟化钠治疗,并未使椎骨骨折的风险减低,而且脊柱骨矿质密度虽大为增加,肢体骨折的发生率实际是增加的。近来有一项研究提示:应用较小剂量的缓释剂型氟化钠,可使椎骨骨折风险减低,而皮质骨的骨质脱失也不致加速。但另一项研究应用类似剂量的氟化钠,却未发现可使椎骨骨折风险减低。

近来的流行病学研究提示HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类)与骨质疏松性骨折风险减低有关,但其他研究未证明这类相关性。他汀类和氨基二碳磷酸盐都能抑制甲羟戊酸通路中环节,因此他汀类有可能也像二碳磷酸盐一样抑制骨吸收。他汀类是否能增加骨矿质密度,减低骨折风险,须由前瞻性对照研究来确定。今后可能用来防治骨质疏松的药物还有OPG,各种生长因子(胰岛素样生长因子,转化生长因子-β,成纤维细胞生长因子,血小板生长因子,骨形态发生蛋白〈bone morphogenetic proteins〉等),抑制或拮抗促骨质吸收性细胞因子作用的药物,维生素D类似物,前列腺素$E_2$,锶盐,干扰破骨细胞与骨接合的药物(如整合素〈integrin〉拮抗剂),植物雌激素(特别是异黄酮样异丙氧黄酮〈isoflavone-like ipriflavone〉)等。

## 男性骨质疏松症

男性骨质疏松虽较少见,但终其一生,男性也会丧失约30%骨松质和20%骨密质。所有髋骨和椎骨骨折中,约30%发生在男性。极端高龄时,每6名男性中约有1人发生髋骨骨折。

男性继发性骨质疏松的病因,与女子相似。流行病学研究提示:男性骨质疏松的最常见病因是性腺功能减低、曾用糖皮质激素、胃切除、酗酒等。髋骨及椎骨骨折男性,约15% ~25%有雄激素缺乏。雄激素对骨发育有重要作用。青春期由于特发性促性腺激素不足性性腺功能不全及Klinefelter综合征而致雄激素缺乏的男性以及有体质性青春期滞后的男性,高峰骨质量减低。成年男性去势(castration)或以长效促性腺激素释放激素诱导雄激素缺乏,可使骨吸收增加,骨质脱失加速。原发性性腺功能衰竭、血色病(hemochromatosis)、高泌乳素血症性性腺功能不全(hyperprolactinemic hypogonadism)及垂体-下丘脑轴其他病变时,骨质疏松常见。

由于成骨细胞有雄激素受体,故雄激素能直接刺激骨质生成。雄激素促使成骨细胞增生和分化,可能是由转化生长因子β或成纤维细胞生长因子介导的。雄激素还能抑制骨吸收,也许与局部产生骨吸收性细胞因子如白介素-1(IL-1)和白介素-6(IL-6)的改变有关。性腺功能正常的男性发生骨质疏松时,骨质形成和成纤维细胞增生大多都是减低的。

睾酮对骨的很多作用,可能都需睾酮芳香化为雌激素。男性去势易性为"女"(castrated male-to-female transsexuals)的人,雌激素治疗能保持骨质量。更重要的是还有过这样的报道:一位男性因遗传性雌激素受体缺陷而对雌激素发生抗拒性,另一男性则因芳香酶P-450突变而致雌激素缺乏,虽然血清睾酮水平正常或增高,但都发生了严重骨质稀少。尚未发现雄激素对钙调节激素有何明显影响。为阐明雄激素和雌激素对男性骨代谢的生理作用,尚待今后深入研究。

对雄激素缺乏性骨质疏松的男性,一般应给予雄激素替代疗法。雄激素治疗对骨质量的有利作用,已从高泌乳素血症性性腺功能不全、特发性促性腺激素不足性性腺功能不全和获得性性腺功能不全等症男性中得到证明。血清睾酮水平在正常范围低值的老

年男子，睾酮补偿疗法不能改善骨密度，但对血清睾酮水平已明显减低的男子可能是有效的。前列腺癌病人如因长效 GnRH 类似物治疗而致性腺功能高度减退，静脉注射帕米膦酸是能完全防止骨质丧失的。雄激素缺乏到什么程度可使骨质脱失，现仍未详。

阿仑膦酸每日 10 mg，可使特发性骨质疏松男子腰椎和股骨近端矿质密度增高，椎骨骨折风险减低，●疗效与绝经后骨质疏松妇女用药时相似。阿仑膦酸治疗男子特发性骨质疏松，已获 FDA 批准。甲状旁腺激素 20 μg 皮下注射每日 1 次，也可使特发性骨质疏松男子股骨近端矿质密度增加。本品用于男子骨质疏松的治疗，也已得到 FDA 批准。

## 糖皮质激素诱导的骨质疏松症

骨质脱失是糖皮质激素过多时的常见并发症，无论它是由于内源性 Cushing 综合征，还是外源性糖皮质激素的应用所致。糖皮质激素对骨代谢的最重要不良效应，似乎是对成骨细胞活动的抑制和对肠内钙吸收的非维生素 D 依赖性抑制。糖皮质激素还抑制促性腺激素分泌，导致继发性性腺功能减退。糖皮质激素抑制骨形成，至少部分是由于骨内胰岛素样生长因子-1 的局部分泌抑制，由此亦可解释糖皮质激素何以促使成骨细胞凋亡。糖皮质激素还能使 RANKL 生成增多，OPG 生成减少，从而促使破骨细胞的发生；糖皮质激素治疗最初数月有时报道的骨吸收增多，可能与此有关。

应用糖皮质激素对骨的主要作用是骨松质脱失，但骨密质脱失也是存在的。治疗最初 6 ~ 12 个月中，骨质丧失最快，但在整个激素治疗期间，骨质脱失似一直都是加速进行的。

由于糖皮质激素所致骨质脱失大多是不可逆的，因此作出这方面的治疗决策必须审慎。如需应用，剂量应尽量保持在低水平。如预计糖皮质激素治疗将持续数月以上，就应考虑防止骨质脱失的治疗措施，特别是对雌激素缺乏妇女和需用大剂量糖皮质激素时。

已有几项研究证明：降钙素和二碳磷酸盐都能防止接受糖皮质激素治疗 1 ~ 2 年病人的脊柱和股骨近端骨质脱失。周期性依替膦酸、阿仑膦酸和利塞膦酸治疗，都能使接受糖皮质激素治疗的病人椎骨骨折发生率减低。利塞膦酸和阿仑膦酸治疗糖皮质激素性骨质疏松，已获 FDA 批准。利塞膦酸的建议剂量是每日 5 mg。对男子和雌激素充足的妇女，阿仑膦酸的推荐剂量也是每日 5 mg，但雌激素缺乏妇女的阿仑膦酸剂量应为每日 10 mg。

性腺类固醇对糖皮质激素诱导的骨质脱失影响，尚未充分研究，但对性腺功能减退者给予性腺类固醇补偿疗法是合理的。维生素 D 及其代谢物对糖皮质激素所致骨质脱失的研究，结果不尽相同。有一份对照研究指出：启用糖皮质激素治疗病人，每日给予骨化三醇(calcitriol)0.5 ~ 1.0 μg 加钙 1000 mg，至少在 1 年内，可以防止脊柱骨质脱失。但接受骨化三醇的病人，因可能发生血钙和尿钙增多，故须注意监测。尿钙排出量低的病人（提示肠内钙吸收不良），应用骨化三醇似最适宜，尿钙增多者则不可用。一切应用糖皮质激素的病人，给予生理量维生素 D 补偿(400 ~ 800 IU/d)都是安全稳妥的，如无尿钙增多，还应补钙(1000 mg/d)。此外，还有一项小规模研究报道指出每日应用甲状旁腺激素，可使接受激素替代疗法的绝经后妇女脊柱骨矿质密度增加。由于糖皮质激素可使骨局部产生的胰岛素样生长因子-1 减少，而甲状旁腺激素则能增加该物生成，故以此治疗糖皮质激素诱导的骨质疏松似乎是很有前途的。

A 级论证文献

❶Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin $D_3$ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med, 1992, 327:1637 – 1642.
维生素 D 和钙预防高龄妇女髋骨骨折。

❷Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. N Engl J Med, 1991, 325:1190 – 1195.
运动、补钙和激素替代疗法预防绝经后骨质疏松的比较试验。

❸Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 2002, 288:321 – 333.
雌激素 + 孕激素替代疗法对绝经后健康妇女的风险与获益（WHI 随机对照研究的主要结果）。

❹Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with os-

teoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA, 1999, 282: 637 - 635.
3年临床随机试验证明:雷洛昔芬治疗可使绝经后骨质疏松妇女椎骨骨折风险减低。
❺Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 1995, 333: 1437 - 1443.
阿仑膦酸口服对绝经后骨质疏松妇女骨矿质密度和骨折发生率的影响。
❻McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate in the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med, 2001, 344: 333 - 340.
利塞膦酸对老年妇女髋骨骨折风险的影响。
❼Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1 - 34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med, 2001, 344: 1434 - 1441.
甲状旁腺激素对绝经后骨质疏松妇女骨折和骨矿质密度的影响。
❽Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med, 2000, 343: 604 - 610.
阿仑膦酸治疗男子骨质疏松症。

## 推荐阅读

American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 updote. Arthritis Rheum, 2001, 44: 1496 - 1503.
美国风湿学会特别委员会2001年就糖皮质激素诱导骨质疏松症的预防和治疗提出的建议。
Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). Am J Med, 2001, 110: 442 - 450.
作者等的研究(HERS)证明:老年妇女如无骨质疏松,激素替代疗法就不会使临床骨折发生率减低或使身材变矮的进度放慢。
Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med, 2002, 137: 875 - 883.
随机双盲安慰剂对照试验证明:绝经后骨质疏松妇女停 用雌激素治疗后,骨质脱失加速,但停用阿仑膦酸及联合治疗后无此情况。
Hofbauter LC, Heufelder AF. The role of receptor activator of nuclear factor-κB ligand and osteoprotogerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 2355 - 2363.
RANKL和OPG对代谢性骨病发生机制和治疗的优秀综述。这是骨生物学中一个重要而发展迅速的领域。
Horwitz MJ, Tedesco MB, Gundberg C, et al. Short-term high-dose parathyroid hormone-related protein as a skeletal anabolic agent for the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88: 569 - 575.
大剂量甲状旁腺激素相关蛋白促同化作用强烈,短程治疗腰椎骨密度增加4.7%。
Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiological data and recent treatment. Joint Bone Spine, 2003, 70: 109 - 118.
复习糖皮质激素诱发骨质疏松的病理生理和治疗,强调二碳磷酸盐防治此症有效。
Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, et al. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA, 2002, 287: 2668 - 2676.
结合马雌激素剂量 <0.625 mg/d 时可使绝经后早期妇女的骨矿质密度增加。
Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, et al. for European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Determinants of incident vertebral fracture in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporos Int, 2003, 14: 19 - 26.
前瞻性研究证明生活因素包括吸烟、饮酒、体力活动、喝牛奶等,与偶发椎骨骨折都无肯定联系。
Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. Endocrinal Metab Clin North Am, 2003, 32: 115 - 134.
疑为继发性骨质疏松症时的病因和诊断途径的评述。

(王贤才 译;于璐,曹敏 校)

# 第 259 章

# 骨软化和佝偻病

Marc K. Drezner

## 定义

佝偻病(rickets)和骨软化(osteomalacia)是以儿童骨与软骨矿化缺陷和成人骨矿化缺陷为特征的疾病。软骨异常钙化发生在骺板(epiphyseal growth plates),同时软骨细胞序列成熟推迟,细胞布列紊乱。由此产生的大量结构失常、未矿化的变性软骨,造成骺板增宽,干骺交接处开启、下陷而不规整。骨钙化异常则只限于再建组织中骨与骨样组织界面处的有机基质。矿化不足的新形成基质,反使骨容积增大,但也更易发生骨折和骨畸形。现已发现并已明确的与佝偻病及骨软化有关的各种病变,为数众多(表 259-1)。虽然在骨和软骨矿化缺陷的表型上是相似的,但其相关生化改变和治疗途径则因病理机制的不同而异。因此作出佝偻病和骨软化的诊断后,尚须进一步深入检查,以确定具体病因和治疗途径。

## 病因和发病机制

骨和软骨钙化是一个复杂过程,钙、磷无机矿均以高度有序方式沉积在有机基质上,这样的矿化有赖于:(1)细胞外液提供充分的钙和磷;(2)软骨细胞和成骨细胞具有充分代谢和转运功能,调节矿化部位的钙、磷和其他离子的浓度;(3)有特定类型、数量和交联(cross-link)分布的胶原,并有丰富的磷酸盐存在,所有这些共同作用,促使矿质在缝隙、窝区和二胶原分子远端之间沉积下来;(4)保持钙-磷复合物沉积所需的最适 pH(约为7.6);(5)骨基质中钙化抑制物(如焦磷酸盐、蛋白聚糖等)浓度低下。

很多矿化障碍,都是这些调控环节的已知缺陷造成的。从这点来说,发生佝偻病和骨软化的病变,大多是维生素 D 内分泌系统失常造成的。传统观念认为维生素 D(或者更准确地说,是其活性代谢物 1,25-二羟维生素 D)对正常胶原基质的生成和骨矿化的调节,有直接作用。但是更可能的情况是这些病变时的矿化异常,是由于伴有钙、磷缺乏,使得推动钙化的力度削弱。磷酸盐稳定性的原发性病变,也能引起很多佝偻病/骨软化性病变。消化道吸收减低或肾源性磷流失过多,使得这些病变时这种重要矿质数量有限。单独磷的孤立性缺乏或还伴有常见的维生素 D 代谢失常,亦可造成矿化缺陷。但是由于骨软化调节复杂,不是所有类型疾病时的佝偻病与骨软化,都能以钙、磷的减少来解释。实际上,有些类型的佝偻病和骨软化,是在钙磷乘积正常甚至增高的情况下发生的。这些病例是由于 pH 改变、胶原基质异常或钙化抑制剂浓度过高等原因,致使矿化异常。还有些类型疾病时,矿化失常的发生机制仍未明了。

佝偻病时的矿化不足,发生在增长中骺板的软骨基质。典型改变只限于软骨的成熟区,骨骺的静止和增生区,组织学表现仍属正常。成熟区细胞柱高度增加,细胞密集,排列不整。肥大区的间质区钙化亦有缺陷。

矿化异常导致骨样组织(osteoid)过多,是大多数骨软化病例诊断的必备条件(图 259-1)。但超常量骨样组织,亦可见于骨更新加速的病变时,如甲状旁腺功能亢进时。此外,骨质疏松时的矿化作用减低,可无骨样组织增多。因此从组织病理学上确诊骨软化,须有矿化失常且骨样组织增多的改变。在骨中,这些缺陷即表现为由矿化不全的骨样组织形成的表面增多,骨样组织容积和厚度增加,而矿化前沿(mineralization front)(有骨样组织覆盖的成骨面发生钙化的百分数)即矿质沉积速率(mineral apposition rate)减低,骨中骨样组织量和矿化动态,可在 3 ~ 5 μm 厚度的未脱钙骨切片上,以特殊染色和此前摄入四环素而在钙化前沿沉积的四环素荧光来测定。

## 临床表现

佝偻病的临床症候虽因基础病变不同而有一定程度差异,但主要还是骨痛与骨畸形、骨折、骺脱落(slipped epiphyses)和生长异常等情况。如有血钙减低,可能引起手足搐搦、喉痉挛和惊厥发作。

婴幼儿症状还有激惹不安,某些形式的代谢性佝偻病时,可有肌张力减低和近端肌肉软弱。实际上,随着病情的发展和肌软弱的存在,患儿如无支持常不能行走。整个早年都有典型骨畸形。到6月龄时,前额隆起而后部平伏。以后两侧胸壁塌陷(Harrison沟),肋骨出现佝偻病性串珠(rachitic rosary)。如听容未治,可因进行性骨畸形而致弯曲(图259-1)(特别是胫、腓、尺、桡等骨)和骨折。出牙亦可推迟,伴有血钙减低和遗传性低磷酸盐血症时,可分别发生釉质缺陷及牙齿钙化不全。

**表259-1**

**佝偻病和骨软化综合征**

Ⅰ. 维生素D内分泌系统紊乱
- A. 维生素D生物利用度减低
  - 1. 内源性生成减少
    - a. 日照不足
    - b. 腹膜透析
  - 2. 营养缺乏
  - 3. 维生素D代谢物缺失
    - a. 肾变综合征
    - b. 腹膜透析
- B. 维生素D吸收不良
  - 1. 胃肠功能障碍
    - a. 全胃或部分胃切除术
    - b. 小肠病(如乳糜泻)
    - c. 肠改道术
  - 2. 胰腺功能减退
  - 3. 肝胆疾病
    - a. 胆道闭锁
    - b. 胆道梗阻
    - c. 胆瘘
    - d. 肝硬化
- C. 维生素D代谢失常
  - 1. 肝脏维生素D 25-羟化障碍
    - a. 肝病
    - b. 抗惊厥剂治疗
  - 2. 肾脏25-羟维生素D的1α-羟化障碍
    - a. 遗传性1型维生素D依赖性佝偻病(假性维生素D缺乏)
    - b. 慢性肾衰竭
    - c. 假性甲状旁腺功能减退
- D. 靶器官抗拒维生素D及其代谢物
  - 1. 遗传性2型维生素D依赖性佝偻病
    - a. 激素结合阴性
    - b. 激素结合功能缺陷
    - c. 激素结合亲和性缺陷
    - d. 激素-受体核定位缺陷
    - e. 激素-受体复合物亲和性减低

Ⅱ. 磷酸盐稳定性调节失常
- A. 膳食性
  - 1. 磷酸盐摄入不足
  - 2. 摄入磷酸盐结合性抗酸剂
- B. 肾小管磷酸盐重吸收障碍
  - 1. 遗传性
    - a. X连锁低磷酸盐血症性佝偻病/骨软化
    - b. 遗传性低磷酸盐血症性佝偻病/骨软化及血钙增高
    - c. 常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病
    - d. 低磷酸盐血症性骨病(非佝偻病性低磷酸盐血症性骨软化)
    - e. 成年起病型低磷酸盐血症性佝偻病
    - f. 常染色体隐性低磷酸盐血症性佝偻病(X连锁多钙尿性肾结石症)
    - g. X连锁隐性低磷酸盐血症性佝偻病(X连锁多钙尿性肾结石症)
  - 2. 获得性
    - a. 肿瘤诱导性骨软化(肿瘤性骨软化)
      - (1)间质、表皮和内胚层肿瘤
      - (2)骨纤维性结构不良
      - (3)神经纤维瘤病
      - (4)线状皮脂腺瘤综合征
      - (5)轻链肾病
    - b. 散发性二磷磷酸盐性骨软化
- C. 广泛性肾小管功能障碍
  - 1. Ⅰ型Fanconi综合征
    - a. 遗传性
      - (1)家族性特发性
      - (2)胱氨酸病(Lignac-Fanconi病)
      - (3)遗传性果糖耐受不良
      - (4)酪氨酸血症
      - (5)半乳糖血症
      - (6)糖原病
      - (7)Wilson病
      - (8)眼脑肾综合征(Lowe综合征)
    - b. 获得性
      - (1)肾移植
      - (2)多发性骨髓瘤
    - c. 中毒
      - (1)镉
      - (2)铅
      - (3)过期四环素

**表 259-1**

**佝偻病和骨软化综合征**(续)

**Ⅲ. 代谢性酸中毒**
- A. 远端肾小管性酸中毒
  - 1. 原发性
    - a. 散发性
    - b. 家族性
  - 2. 继发性
    - a. 半乳糖血症(摄入半乳糖后)
    - b. 遗传性果糖耐受不良及肾钙质沉着症(长期摄入果糖后)
    - c. 高丙种球蛋白血症状态
    - d. 髓质海绵肾
  - 3. 获得性
    - a. 输尿管乙状结肠吻合术
    - b. 药物性
      - (1)乙酰唑胺
      - (2)氯化铵

**Ⅳ. 钙稳定性调控失常**
- A. 膳食性钙摄入不足

**Ⅴ. 骨基质失常**
- A. 骨纤维发育不全
- B. 中轴性骨软化

**Ⅵ. 原发性矿化缺陷**
- A. 遗传性
  - 1. 低磷酸酶症
    - a. 围生期病
    - b. 婴儿期病
    - c. 儿童期病
    - d. 成年起病型
    - e. 假性低磷酸酶症

**Ⅶ. 矿化抑制剂**
- A. 羟乙膦酸
- B. 氟化物
- C. 铝

与此相反,骨软化的临床症候常无记载。本病特有症候可被疏漏,而以基础病变(如吸收不良)的表现为主。如有症状,可能为弥漫性骨痛和肌软弱。骨痛常为钝性,常因活动而加剧,并以髋周最为突出。故走路小心翼翼,以防痛楚(防痛步态〈antalgic gait〉)。这种肌病几可见于一切类型的佝偻病和骨软化,X 连锁低磷酸盐血症性佝偻病(X-linked hypophosphatemic rickets)和骨软化显为例外。肌病的临床症候,一般可因特异治疗而好转,如营养性骨软化时补充维生素 D,以肾性磷酸盐流失为主时补充磷



A　　B

**图 259-1** A,一位青年佝偻病者的下肢 X 线像。两侧股骨都有明显弓形改变。股骨远端骺板增宽、外倾,骨干线因邻近骨组织对新近钙化软骨的不规则入侵而模糊不清。B,骨软化病人的骨活检镜下所见。染色可见矿化骨(白箭头)上覆以未矿化的骨样缝(黑箭头)。以上矿化异常是骨软化性骨病的特征。

酸盐,矫治酸中毒等。肋骨、椎体和长骨骨折可使畸形不断加重,触诊时有压痛点检出。

佝偻病和骨软化的放射线征,反映组织病理学改变。佝偻病的改变以骺板最为突出,板宽而外倾,并因邻近骨组织对新近钙化软骨的不规则人侵而使骨干线处模糊不清(图259-1)。干骺端小梁形式也不正常,骨干皮质薄,骨干常显弯曲(图259-1)。

骨软化时,骨密度(bone density)中度减低,并常伴有骨小梁粗糙,边缘模糊。继发性甲状旁腺功能亢进时,指骨和腕骨骨膜下吸收,锁骨远端侵蚀,可能见到骨囊肿。更特异性放射线征是长骨骨干的 Looser 带,亦称假骨折或 Milkman 骨折,为骨质稀疏的带形区,长数毫米至数厘米不等,走向常与骨面垂直。对称出现,最常见于股骨内侧近股骨头处、跖骨和骨盆等处。长期存在的骨软化还能引起其他典型放射线征,如椎骨双凸性塌陷和三叶草形骨盆(trefoil pelvis)(三角形骨盆)。

肾小管病(第122章)时,骨密度可能是增加而非减低。骨质量虽增加,骨活检组织病理学检查仍可发现大量未矿化骨样组织,这样的骨仍可发生骨折。因此骨密度增高可能是反映骨髓气隙骨样组织充斥。

佝偻病和骨软化时的生化改变,视病因而定。但佝偻病性和骨软化性综合征仍可分为钙质缺乏性(calciopenic)、磷质缺乏性(phosphopenic)和矿质利用似属正常性三型。钙质缺乏型病变的患者,一般表现为血清钙水平减低或正常边缘值,血清磷含量减低,(继发性)甲状旁腺功能亢进。如维生素 D 缺乏严重,则血清25(OH)D 水平减低,一般 < 10 ng/mL,偶为 10 ~ 20 ng/mL。与此相反,甲状旁腺功能亢进的影响突出时,血清 $1,25(OH)_2D$ 浓度未必明显减低。也可能是维生素 D 代谢缺陷,导致孤立性 $1,25(OH)_2D$ 缺乏,而终器对这种活性维生素 D 的抵抗则可使循环中骨化三醇水平增高。

大多数缺磷性病变都是由于肾单位原发性跨上皮磷酸盐转运机制失常,造成肾性磷酸盐流失。一般说来,这类病人的血清钙浓度还是正常的,血磷水平则减低,与缺钙型病变时不同,低磷酸盐血症时,血清25(OH)D 和甲状旁腺激素水平是正常的。而且患者血清$1,25(OH)_2D$水平保持正常(或轻度减低),尽管低磷酸盐血症性改变突出,应该是使此物生成增多的。但是近来报道有几种罕见遗传性磷质缺乏症、遗传性低磷酸盐血症性佝偻病合并尿钙增多症、Fanconi综合征、2型及X连锁隐性低磷酸盐血症性佝偻病时,血清$1,25(OH)_2D$浓度增高。虽然这些病变时消化道钙吸收增加和尿钙增多,是骨化三醇水平增高所致,但维生素 D 异常代谢物对磷质缺乏性病变的影响,还不是很肯定的。至于血清钙、磷浓度正常的病变,实验室检查所见改变则视具体病变类型而异。但是血浆碱性磷酸酶水平在各型佝偻病和骨软化时一般都是增高的。不过即使是重型病变,特别是肾小管病所致时,该酶活性亦可正常或只是边缘性增高。

**表 259-2**

**钙质缺乏性佝偻病/骨软化性病变的生化改变**

| | VDDR | CRF | HVDDR 1 | HVDDR 2 | HP | PSH |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **生化改变** | | | | | | |
| 钙 | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ |
| 磷 | N/⇓ | ⇑ | N/⇓ | N/⇓ | ⇑ | ⇑ |
| 碱性磷酸酶 | ⇑ | ⇑ | ⇑ | ⇑ | N/⇑ | N/⇑ |
| 甲状旁腺激素 | ⇑ | ⇑ | ⇑ | ⇑ | ⇓ | ⇑ |
| 25(OH)D | ⇓ | N/⇓ | N | N | N | N |
| $1,25(OH)_2D$ | ⇑ | ⇓ | ⇓ | ⇑ | ⇓ | ⇓ |
| **肾功能** | | | | | | |
| 尿磷 | ⇑ | ⇓ | ⇑ | ⇑ | ⇓ | ⇓ |
| 尿钙 | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ |
| **胃肠功能** | | | | | | |
| 钙吸收 | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ |
| 磷吸收 | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ |

VDDR = 维生素 D 缺乏性佝偻病(包括阳光及营养缺乏,维生素 D 吸收不良,25-羟化抑制);CRF = 慢性肾衰竭;HVDDR 1 = 1 型遗传性维生素 D 依赖性佝偻病;HVDDR 2 = 2 型遗传性维生素 D 依赖性佝偻病;HP = 甲状旁腺功能减退;PSH = 假性甲状旁腺功能减退;N = 正常;⇓ = 减低;⇑ = 增高;N/⇓ = 正常或减低;N/⇑ = 正常或增加。

## 维生素 D 内分泌系统病变

维生素 D 内分泌系统失常所致佝偻病和骨软化,包括多种钙质缺乏症。与此相关的各种生化改变,归纳如表259-2。这些疾病中,很多已非佝偻病和骨软化的常见病因,有些则是不同病人群体中的常见隐匿病因。

### 维生素 D 生物利用度减低

#### 阳光不足和营养性维生素 D 缺乏

充分接触阳光和添加维生素 D 的乳制品,已使因体内生成或营养不足所致维生素 D 缺乏,在大多数国家里都被消除。但在某些群体中,如英国的亚洲移民中,维生素 D 缺乏所致佝偻病和骨软化,仍可见于新生儿和婴儿、青春期少年甚至少数成人。他们是由于食品未添加维生素 D、种族性色素沉着(有碍紫外线透射皮肤)、遗传因素和社会习俗(如回避日晒)等原因,导致维生素 D 摄取不足而发病的。不仅如此,近来美国和其他发达国家发现,在酗酒者、监管病员和老人中的维生素 D 缺乏性骨软化发生率也是令人震惊的。饮食质量差(有些人由于对乳糖耐受不良而回避牛乳及乳制品)、缺乏阳光照射以及与年龄有关的7-脱氢胆固醇合成减少等,都是引起维生素 D 缺乏和骨病的原因。

维生素 D 生物利用度(bioavailability)减低的临床后果发生前,一般先有循环中 25(OH)D 水平的下降。这种缺乏多数病人都是循环中维生素 D 不足所致,美国印第安人有表现为 25-羟维生素 D-24-羟化酶活力增高,而可能使循环中 25-羟维生素 D 水平受限的。但无论如何,测定 25-羟维生素 D 是能发现维生素 D 缺乏性佝偻病和骨软化风险群体,也有利于这些病变的早期发现的。

对维生素 D 受体裸鼠的研究提示:肾 CaBP-D9k 蛋白介导的肾小管钙重吸收失常,可能是维生素 D 生物利用度减低时血钙减低的主要原因。无论情况如何,只要补充维生素 D(每日 400~800 U),就能防止这些情况下有临床意义的病变的发生。

已有临床表现的维生素 D 缺乏性佝偻病和骨软化,通过治疗也能使骨病愈合。最好是以维生素 D 和恢复正常膳食中钙、磷摄入量来治疗这类病变。麦角骨化醇(ergocalciferol)(维生素 $D_2$)更好,因为它能提供所缺底物,以利维生素 D 代谢物生成的生理调节。

#### 维生素 D 吸收不良

小肠、肝胆系统和胰腺疾病时伴随的胃肠吸收不良,可使维生素 D 吸收减少,体内25(OH)D储备亦因肠肝循环失常而匮乏。维生素 D 吸收不良一般是脂肪泻(steatorrhea)所致,脂肪乳化和由乳糜微粒促成的吸收受到干扰(第 141 章)。佝偻病/骨软化都常伴有这类改变。但是患者大多皆无症状,很多人只是表现为骨容积减低,而无骨矿化缺陷症候。肠改道手术(bypass surgery)和成人型乳糜泻(adult celiac disease)是伴有维生素 D 吸收不良的常见情况,应对骨软化存在的可能保持高度警觉。反之,胆汁淤积性肝病、肝外型胆道梗阻和小肠远端病变(如局限性肠炎〈regional enteritis〉)时,不但可因维生素 D 吸收不良还可因肠肝循环障碍而发生骨病。

因消化性溃疡或其他病变而作过部分或全胃切除术(total gastrectomy)的病人,也能发生骨软化。这些病人是由于胃肠道丧失酸度或小肠近端功能失常致使维生素 D 吸收不良的。缺乏足够的吸收面积或肠黏膜细胞不能对维生素 D 或其代谢物作出反应,也能造成维生素 D 吸收不良,引起骨病。

各国因胃肠吸收不良所致骨软化的发生率,差异很大。英国和欧洲的胃部分切除、炎症性肠病(inflammatory bowel disease)和胆汁淤积性肝病患者中,由骨活检证实为骨软化的多达 25% ~50%。

治疗已发生的病变,一般皆需以药物学剂量的维生素 D 或其代谢物,矫治吸收和肠肝循环方面的障碍,或克服肠黏膜终器的抗性。每日补钙 1~1.5 g,麦角骨化醇1250~5 000 μg 每日 1 次,多数病例都有良效。如吸收不良严重,口服维生素 D 无效,可以麦角骨化醇 12 000~25 000 μg 肌肉注射,每月 1 次。考虑到吸收不良性疾病时,还常伴有镁缺乏,可使骨软化的愈合减慢,故应以氧化镁辅助治疗,以利骨矿化的进行。

### 维生素 D 代谢失常

#### 肝病

由于维生素 D 在肝内羟化为 25(OH)D,故严重实质性或梗阻性肝病时(第 154 章),这种代谢物的产生可能减少。不过这些病人很少出现骨软化的生化及组织学改变。实际上,25(OH)D 明显减少的病

人,一般都还伴有营养缺乏或肠肝循环中断等情况。因此如由骨活检证实确有骨软化,治疗亦与维生素D吸收不良时相似。

### 药物诱发

循环中25(OH)D水平减低,亦可见于接受苯妥英钠(phenytoin)和苯巴比妥(phenobarbital)等类药物治疗的病人。这种维生素D代谢缺陷,是由于对肝微粒体酶的诱导,促使25(OH)D代谢为灭活代谢物。由于这种改变,加之这些药物对肠中钙吸收和甲状旁腺激素(PTH)介导的骨钙外出的直接抑制作用,因此接受这类药物的病人,常表现为离子钙水平下降。以上多方面影响,常引起以轻度骨软化或甲状旁腺功能减退性骨病形式出现的骨疾患。治疗这种骨病和低钙血症,一般亦须补充少量维生素D(每周150~400 μg)。

### 1型维生素D依赖性佝偻病(假性维生素D缺乏)

遗传性或获得性病变所致$1,25(OH)_2D$生成有限,是另一类能引起佝偻病/骨软化的维生素D代谢失常。维生素D依赖性Ⅰ型佝偻病,就是一种这样的遗传病,以常染色体隐性方式遗传,表现为血钙减低,低磷酸盐血症和碱性磷酸酶活性增高。由于血钙减低,PTH水平增高,故尿中氨基酸及磷酸盐排出增多。除以上生化改变外,患儿出生第1年内即有肌肉软弱、肌张力减低、运动发育滞后、生长停滞等征象。随着病情的发展,可有维生素D缺乏性佝偻病的典型放射线征,骨活检可见骨软化。不仅如此,血清$1,25(OH)_2D$浓度亦减低,这是由于染色体12q13.3处1α-羟化酶基因灭活性错义(inactivating missense)和无效突变(null mutations),致使该酶活力缺失,这种维生素D活性代谢物的生成亦大为受限。以上改变已从以下3方面得到证实:(1)人类实验表明:在典型酶活力刺激下,血清骨化三醇水平亦无增长;(2)从同样病变的猪的肾皮质匀浆物(homogenates)中,亦未检出此酶活性;(3)小鼠针对性消除25-羟维生素D-1α羟化酶活力后,发生典型病变。通常只需生理剂量的骨化三醇(1 μg/d),即可使骨病完全愈合,生化改变消失,而维生素D则须用至药物学剂量(20 000~100 000 U/d或25〈OH〉D 0.1~1.0 mg/d)才能达到类似效果,这与以上观察也是符合的。无论以何法治疗,大部分患者皆须终生坚持服用维生素D或其代谢物,以防再发。但也有少数临床表现与1型维生素D依赖性佝偻病症候一样,停止治疗后,该病的生化及放射线征皆未再发。

### 慢性肾衰竭

慢性肾衰竭病人常有骨软化,在年轻病人中,常是肾性骨营养不良的最突出表现(第262章)。矿化失常可能是混合性尿毒性骨营养不良的一部分,也可能以低周转性骨软化(low-turnover osteomalacia)单独出现,此时的骨矿化缺陷几乎肯定是由于25(OH)D转化为$1,25(OH)_2D$的减少。这种维生素D代谢失常,是由于肾皮质幸存组织量不足,或为高磷酸盐血症对肾脏15(OH)D-1α-羟化酶活性的抑制。有些病人的矿化失常,还与铝在骨内蓄积有关。实际上,铝的存在可使骨对维生素D产生异常抗性。因此这种情况下,治疗可能须用去铁胺(deferoxamine)以清除骨和其他组织中的铝,改善骨矿化。

### 甲状旁腺功能减退

骨软化偶见于甲状旁腺功能减退(hypoparathyroidism)病人(第260章)。患者常有血钙减低,血清$1,25(OH)_2D$水平亦低或为正常低值,对骨病发生似有重要作用。但骨中不同病理改变的发生因何而起,现仍未详。血清$1,25(OH)_2D$水平减低,是由于PTH缺乏。骨病虽能提示诊断,但确诊一般须赖骨活检的组织形态学测定(histomorphometry)。多数病人以维生素D和钙剂治疗,皆能收效,但有些病人须以$1,25(OH)_2D$矫治,此中原委现亦不详。

### 假性甲状旁腺功能减退

假性甲状旁腺功能减退(pseudohypoparathyroidism)时,骨和肾对PTH的明显抵抗,引起血钙减低、磷酸盐潴留和血清$1,25(OH)_2D$水平减低(第260章)。令人惊异的是,患者的骨病常表现为骨吸收增加和骨软化。实际上,已从24例假性甲状旁腺功能减退病人中,发现包括显著囊性纤维性骨炎(osteitis fibrosa cystica)的严重骨矿质脱失症,佝偻病和骨软化亦偶见。但更常见的情况则是由于无骨病表现,诊断须由骨活检和组织形态学测定。血钙减低、继发性甲状旁腺功能亢进和血清$1,25(OH)_2D$水平减低,

无疑是此病发生中的重要辅因素。患者以药学剂量维生素 D 或补偿量 1,25(OH)$_2$D 治疗，收效良好。

## 靶器官对骨化三醇的抗性

### 2 型维生素依赖性佝偻病

近来发现有临床和生化改变与维生素 D 依赖性 1 型佝偻病相似而 1,25(OH)$_2$D 水平增高的病例。他们不但有钙质缺乏性佝偻病/骨软化，还伴有其他不同改变，如脱发(见于 60% 病例)等，少数患者尚有外胚叶异常如多发性粟粒疹(multiple milia)、表皮囊肿和少牙(oligodontia)。这是一种罕见的常染色体隐性遗传病，由于 DNA 和维生素 D 受体配基结合域突变，致使靶器官对 1,25(OH)$_2$D 的反应减低，有关机制则不尽同。迄今确定的遗传缺陷主要是保守性锌指区(zinc finger region)点突变，使受体对 DNA 效应元件(response element)的亲和性减低或消失，其次是由点突变对受体的激素结合区引入提前终止密码子，限制 1,25(OH)$_2$D 与受体的结合。由此造成的结果是：(1)1,25(OH)$_2$D 不能与现有受体结合；(2) 1,25(OH)$_2$D受体结合位点减少；(3)1,25(OH)$_2$D与受体结合的亲和性减低；(4)1,25(OH)$_2$D-受体复合物向核易位不足；(5)1,25(OH)$_2$D-受体复合物对 DNA 结合域的亲和性减低(由于受体锌结合指结构改变所致)。维生素 D 受体在此病发生机制中的作用，已在小鼠中得到证实，即对受体 DNA 结合域作定向消融后，生后第 1 月即出现血钙减低、甲状旁腺功能亢进和脱毛。此病的有效治疗，似决定于内在病变性质。如 1,25(OH)$_2$D 对受体亲和性减低、核转运不足的病人，以大量维生素 D 或 1,25(OH)$_2$D 治疗，当有良效，临床和生化改变皆可消失。反之，其他类型病变的患者，维生素 D 或其同类物治疗一般即无效验。但所有病人都应作为期 6 月的试验治疗，即补充钙剂(每日 1 ~ 3 g)、维生素 D(每日 400 000 ~ 1 200 000 U)、25(OH)D(每日0.05 ~ 1.5 mg)，病情较重者，可用1,25(OH)$_2$D(每日 5 ~ 60 μg)。如经以上治疗临床症候未能恢复正常，则大剂量口服钙剂或长期腔静脉内输注钙剂，可能求得临床缓解。此外，近来的研究证明：维生素 D 抗性裸鼠(人类疾病的鼠模型)限制磷酸盐，能作用于正常骨矿化。

## 磷酸盐稳定性调控系统失常

(第 220 章)

很多以磷酸盐匮乏为主的病变，亦可伴有佝偻病和骨软化。这些疾病一般都有一共同特点，即近端肾小管功能失常，致使肾脏对无机磷的清除增多，引起低磷酸盐血症。但在生化改变方面则差异甚大(表 259-3)。

**表 259-3**

**磷质缺乏性佝偻病/骨软化时的生化改变**

| | XLH | HHRH | ADHR | XRHR | FS 1 | FS 2 | TIO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **生化改变** | | | | | | | |
| 钙 | N | N | N | N | N | N | N |
| 磷 | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ | ⇓ |
| 碱性磷酸酶 | N/⇑ | N/⇑ | N/⇑ | N/⇑ | N/⇑ | N/⇑ | N/⇑ |
| 甲状旁腺激素 | N | ⇓ | N | ⇓ | N | ⇓ | N |
| 25(OH)D | N | N | N | N | N | N | N |
| 1,25(OH)$_2$D | (⇓) | ⇑ | (⇓) | ⇑ | (⇓) | ⇑ | ⇓ |
| **肾功能** | | | | | | | |
| 尿磷 | ⇑ | ⇑ | ⇑ | ⇑ | ⇑ | ⇑ | ⇑ |
| 尿钙 | ⇓ | ⇑ | ⇓ | ⇑ | ⇓ | ⇑ | ⇓ |
| **胃肠功能** | | | | | | | |
| 钙吸收 | ⇓ | ⇑ | ⇓ | ⇑ | ⇓ | ⇑ | ⇓ |
| 磷吸收 | ⇓ | ⇑ | ⇓ | ⇑ | ⇓ | ⇑ | ⇓ |

ADHR = 常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病；FS 1 = 1 型 Fanconi 综合征；FS 2 = 2 型 Fanconi 综合征；HHRH = 遗传性低磷酸盐血症性佝偻病合并尿钙增多；TIO = 肿瘤诱导性骨软化；XLH = X 连锁低磷酸盐血症性佝偻病；XRHR = 常染色体隐性低磷酸盐血症性佝偻病；N = 正常；⇓ = 减低；⇑ = 增高；(⇓) = 相对于血清磷水平而言减低；N/⇑ = 正常或增加。

仿 Econs MJ, Drezner MK. Bone disease resulting from inherited disorders of renal tubul transport and vitamin D metabolism. In Coe FL, Favus MJ: Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York: Raven Press, 1992, p 937.

## 肾小管对磷酸盐的重吸收障碍

### X连锁低磷酸盐血症性佝偻病/骨软化

X连锁低磷酸盐血症性(XLH)佝偻病/骨软化(X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia)是磷酸盐流失性病变的典型代表,一般表现为进行性严重骨异常、生长停滞和X连锁显性遗传方式。但疾病的临床症候则有很大异常。最轻的是只有低磷酸盐血症而无临床骨病,临床最常见的症候是身材短小。多数患儿可因佝偻病而使腕、踝粗大,下肢出现弓形改变。其他早期症候有出牙迟、牙脓肿(球间牙质〈interglobular dentine〉矿化不良所致)和颅骨过早愈合(premature cranial synostosis)。临床表现虽有明显差异,但无论患儿还是成人患者,骨活检都能发现骨软化,骨软化轻重与性别、生化改变程度及临床病废轻重皆无相关性。未治青年和成人,血清25(OH)D水平正常,1,25(OH)$_2$D浓度亦在正常范围的低水平。这种情况下反而会有低磷酸盐血症而血清骨化三醇水平正常,最可能的原因是磷酸盐转运失常。实际上,据*Hyp*小鼠研究,小鼠类似病型的调节缺陷,已确定为近端肾小管的酶,也正是磷酸盐转运失常的部位。另一方面,循环中一种对疾病发生起核心作用的因子,可能影响维生素D在肾中的代谢。

原发性先天缺陷导致近端肾小管(可能还有肠)表达失常,影响磷酸盐回收(重吸收),是XLH的发病机制。在先天性缺陷性质上虽尚有争议,但*Hyp*小鼠研究提示患者磷酸盐转运抑制,是一种体液因子引起的。近来已对疾病基因PHEX完成了克隆和鉴定,这是一种磷酸盐调节基因,与X染色体上内肽酶(endopeptidases)为同类物。XLH表型的表达,显然是这种膜定位基因灭活突变(deactivating mutations)引起的,此中机制仍待澄清。但是发现此病发生须有一体液因子存在,提示PHEX基因产物正常情况下可能是使设想的促尿磷激素"促磷肽"(phosphatonin)灭活。PHEX蛋白功能失常时,此激素过多,造成肾源性磷酸盐流失,骨矿化可能也有改变。尽管取得这些明显的进步,继续发展就已受到限制,因为不能鉴定生理上相关的PHEX底物,而它们是可能起促磷肽作用的。追查待选底物的工作,部分是在相关内肽酶(endopeptidase)的启示下进行的,该酶底物是以器官/细胞型特异方式共同表达(coexpressed)的。从这点来说,生理性相关PHEX底物可能是在成骨细胞中产生的,因为这是PHEX主要表达部位。实际上,调节细胞外基质生成的基因,骨矿化和肾脏磷转运(即斯钙素〈staniocalcin〉1),都定位在造骨细胞。但是迄今仍未从造骨细胞鉴定到能影响肾脏磷转运和骨矿化的PHEX/Phex底物。

对影响本病表型表达的病理生理因素认识的提高,对本病的治疗选择也产生了深刻和影响。如现在对儿童的治疗即侧重于骨化三醇和本病缺磷特征两方面。一般都是通过一段摸索调整,使骨化三醇用达极量每日40~60 ng/kg,2次分服;磷每日1~2 g,4~5次分服。虽然这样的治疗对个别患儿仍无效验,但联合治疗一般都能使生长速度提高,下肢畸形消失,并促使伴随的骨病愈合。当然治疗也包含一定的中毒风险,通常表现为钙稳定性失常和对肾功能的不利影响。成人治疗应限于顽固性骨痛期间和骨折发生顽固性骨不连(nonunion)时。近来发现长期应用生长激素,可能有利于患儿生长、磷潴留和骨密度,提示有些病人是可能受惠于此激素的辅助治疗的。

### 伴有尿钙增多的遗传性低磷酸盐血症性佝偻病(HHRH)

这种罕见遗传病的特征是低磷酸盐血症性佝偻病和尿钙增多。与其他肾脏磷酸盐转运受限的疾病相反,本病(HHRH)患者1,25(OH)$_2$D产生是增加的。由此所致血清骨化三醇水平增高,促使胃肠道的钙吸收,从而增加肾内钙滤过负荷,抑制PTH的分泌。此病临床表现不一,但起始症状一般都有骨痛和下肢畸形。其他表现如身材矮小,肌肉软弱以及佝偻病或钙质缺乏等。这些症状和病征,可能分别出现,亦可联合发生,轻重亦不尽同。骨矿化缺陷程度一般与血清磷水平为负相关性。明显HHRH病人的亲属中,还可能见到其他类型的病征,如可有尿钙增多和低磷酸盐血症,但程度较轻,而且是在无相关骨病的情况下发生的。有充分证据表明HHRH是以常染色体隐性方式遗传的。

此病的遗传缺陷现仍未详。虽然对Npt 2(近端肾小管表达的肾特异性刷缘膜$Na^+$-磷酸盐协同转运蛋白)小鼠的定向灭活,能造成严重肾性磷酸盐流失、尿钙增多和骨改变,但大量研究都未发现*NPT* 2型基因突变的病变,连锁分析也未发现HHRH与*NPT* 2基因区的联系。

HHRH病人单用大剂量磷(1~2.5 g/d,5次分服)亦可收效,骨痛消失,肌力明显增加。经过治疗,

多数患者直线生长加速，佝偻病的放射线征可在4～9月内消失。虽然收效良好，但有限研究也表明：这样的治疗不能使伴随的骨软化愈合。因此单用磷剂是否真正足以治疗此症，尚需深入研究。

### 常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病（ADHR）

虽然很多研究者都认为一切家族性肾源性磷酸盐流失症都是X连锁的，但有些研究则已证实：有一种与XLH相似的低磷酸盐血症，是常染色体显性遗传。此症的临床表现有预期中的肾性磷酸盐流失所致低磷酸盐血症、下肢畸形和佝偻病/骨软化。虽有低磷酸盐血症，但患者血清甲状旁腺激素和25(OH)D水平正常。长期研究发现少数女性患者临床症候出现延迟，更易发生骨折，则是XLH少见的。儿童期即有症候的病人，少数在青春期后肾脏对磷酸盐的流失缺陷不复存在。有关本病的其他方面，现有资料还很有限。但是近顷研究已确定此病基因座位于染色体12q13，侧翼标记D12S100与D12S397间距18 cM。此外，还从ADHR病人中发现FGF-23突变。突变保护蛋白，使之不致水解，从而可能提升循环中FGF-23水平，促成磷流失。这项发现提示FGF-23可能不只在ADHR时起磷酸盐尿因子作用，还可作PHEX底物和XLH时的促磷肽。

有一种似为顿挫型ADHR（常染色体显性）低磷酸盐血症性骨病，虽有XLH和ADHR的很多特征，但近来报告患儿无佝偻病症候。由于此症还只在少数小家族中有过报道，而家族性低磷酸盐血症性患儿中，也不是都有佝偻病的放射线征，因此这些家族可能是有ADHR。是否如此，尚待今后深入观察。

### X连锁隐性低磷酸盐血症性佝偻病（X连锁尿钙增多性肾结石病）

最初对X连锁隐性低磷酸盐血症性佝偻病的描述是：家族中男性以佝偻病或骨软化、低磷酸盐血症和肾脏磷酸盐重吸收阈减低等症候出现，但与XLH不同，患者尿钙排出增多，血清$1,25(OH)_2D$水平增高，蛋白尿可达3 g/d。患者在青年时期即可发生肾结石和肾钙质沉着症以及进行性肾衰竭。家族中女性携带者无低磷酸盐血症，除尿钙增多外，别无任何生化改变。已有3种相关综合征分别报道：X连锁隐性肾石症合并肾衰竭，Dent病，低分子量蛋白尿合并尿钙增多及肾钙质沉着。这些综合征病情轻重不一，但通常都有近端肾小管重吸收衰竭、肾石症、肾钙质沉着、进行性肾功能障碍，有时还有佝偻病/骨软化。由于从所有4种综合征中，都已鉴定到电压选通性氯化物通道基因（voltage-gated chloride-channel gene）*CLCN5*突变，因此现已明确它们是同一疾病的表型变异。但是可能与此基因突变有关的不同症候，特别是低磷酸盐血症和佝偻病/骨软化的存在，说明环境差异、膳食和遗传背景的饰变，可能影响此病的临床表现。

### 肿瘤诱导的骨软化（瘤性骨软化）

从此病初见报道起，现已报道约110例，他们的佝偻病/骨软化与共存的肿瘤相关。共存的肿瘤，大多起源于间质。肿瘤切除后，原因不明性骨病的主要临床症候亦可缓解。患者一般是以骨和肌痛、肌肉软弱出现的，长骨屡发骨折亦偶见。生化改变为肾源性磷酸盐流失（肾小管对每升肾小球滤液中磷酸盐最大回收率异常减低）、胃肠道中磷酸盐吸收减少和由此所致低磷酸盐血症。血清25(OH)D水平一般正常，而血清骨化三醇则大为减低或失之正常（相对于低磷酸盐血症而言）。常见放射线征为广泛性骨质稀少、假骨折、骨小梁粗大、儿童骺板增宽等。

多数研究者都认为，肿瘤产生的某种或某些体液因子，可能影响近端肾小管的多种功能，特别是对磷酸盐的重吸收（引起低磷酸盐血症），是此病的发生机制。这种设想还得到以下情况的支持：(1)从肿瘤诱发性骨软化病人的肿瘤浸液中，已发现有促尿磷酸盐排出活性；(2)从有异种移植肿瘤的无胸腺裸鼠已发现低磷酸盐血症和尿中磷酸盐排出增多；(3)异种移植肿瘤浸出物能抑制培养的肾细胞25-羟维生素D-1α-羟化酶活性。实际上，通过对肿瘤性骨软化的肿瘤所作大量研究已发现FGF-23生成过多，现知这些蛋白的功能涉及骨基质形成（骨桥蛋白〈osteopontin〉，牙基质蛋白〈dentin matrix protein〉，纤连蛋白〈fibronectin〉）和矿化（MEPE/骨调节蛋白〈osteoregulin〉）或矿质离子转运（Glvr-1，Ank-A）以及潜在的骨相关活力（如Frizzled相关蛋白4）等方面。继续深入研究，肯定还能发现它们中间会有一种（或一种以上）在此病发生机制中起核心作用。根据这些观察，可知肿瘤诱导的骨软化综合征可能是异源性的，而“促磷肽”也可能是一个激素族。不过近来的研究证明，有相当一部分病人的促磷肽分泌，可能受生长抑

素(somatostatin)受体调节。因此可以通过奥曲肽扫描(octreotide scanning)来鉴定肿瘤,肿瘤如不能切除,奥曲肽治疗(30~100 μg SC 每日3次)可使生化情况改善,骨改变也有可能减轻。

血源性恶性损害所致肿瘤相关性骨软化,还可以不同机制引起病变,这也进一步增加了此症的复杂性。这些患者与肾病相关的轻链蛋白尿(light-chain proteinuria)使肾脏对磷酸盐的回收减少,引起低磷酸盐血症。迄今至少已有15例这样的病例报道。

治疗主要是完全切除相关肿瘤。但肿瘤复发或转移,常使根治难以达成。这类患者单用骨化三醇(1.5~3.0 μg/d)或加用磷剂(2~4 g/d),可使伴随的骨病完全愈合,生化和组织学改变大为改善。周密追查甲状旁腺功能、血清和尿钙含量以及肾功能等,是确保安全治疗所必需的。

## FANCONI综合征

(第122章)

Fanconi综合征常伴有佝偻病和骨软化,此病的特征是磷酸盐尿和由此所致低磷酸盐血症、糖尿、清蛋白尿和近端肾小管性酸中毒等。与此症有关的先天性和获得性病变虽多(表259-1),但皆以近端肾小管损害为共同的内在机制。由此产生的肾小管功能失常,使得那些主要在近端肾小管重吸收的物质,随尿流失。此病相关的骨病,可能是低磷酸盐血症和酸中毒引起的,而这些生化改变又与维生素D代谢调控失常有关(1型Fanconi综合征),但也有调控正常的(2型Fanconi综合征)。无论内在病因如何,成人获得性Fanconi综合征以磷酸盐及维生素D治疗,似皆有良效,看来是无需$1,25(OH)_2D$的。

## 代谢性酸中毒

肾小管性酸中毒和输尿管乙状结肠吻合术①后酸中毒,都能继发骨软化。骨病是酸中毒多方面影响引起的,它使矿化前沿无定形磷酸钙转化为羟磷灰石减少,诱导肾源性磷酸盐流失,可能还干扰骨化三醇的产生。系统性酸中毒还能促使骨质溶解,而使尿钙排出增多。患者血清钙水平正常,血清磷水平正常或减低,碱性磷酸酶水平增高。尿钙增多常引起肾钙质沉着和肾石症。单由重碳酸盐治疗,即能矫治代谢性酸中毒所致骨软化,如在治疗开始加用维生素D,更能促使骨病的愈合。

## 原发性骨基质病

骨基质(bone matrix)形成似为异常而未正常矿化的骨固有病变,极为罕见,现在认识还很有限,可能是基质中胶原或其他蛋白异常,或为正常矿化所需酶活力失常引起的。

### 骨基质异常

#### 骨纤维发育不全

骨纤维发育不全(fibrogenesis imperfecta ossium)是中年男女中的罕见散发病,起病缓渐,以顽固性骨痛为特征。病理性骨折是临床突出症候,患者常卧床不起。血清钙磷水平虽仍正常,但碱性磷酸酶水平则皆增高。放射线检查为致密的无定形斑驳性改变,组织学检查胶原结构异常,双折光减少。骨正常矿化受限,最可能是骨基质胶原结构失常引起的。

#### 中轴骨软化

中轴骨软化(axial osteomalacia)是另一种罕见散发病,一般只见于中年男子。患者多以中轴骨慢性隐约钝性不适出现,一般以颈区受累最重。放射线改变只限于脊柱和骨盆,可见骨软化的典型改变:骨小梁粗大。碱性磷酸酶虽可增高,组织学检查胶原分层结构仍属正常。但成骨细胞似低平而无活性,提示成骨细胞缺陷,骨基质似亦失常,致使正常矿化受到抑制。

### 酶活力失常

#### 低磷酸酶症

低磷酸(酯)酶症(hypophosphatasia)为遗传病,

①原文为输尿管乙状结肠镜检查术(ureterosigmoidoscopy),似误。

——译者

特征为组织(肝、骨、肾)中碱性磷酸酶非特异性同工酶缺乏、尿中磷酸乙醇胺(phosphorylethanolamine)排出增多和包括骨软化、佝偻病的骨病等。临床表现差异至大,严重者可因骨矿化不良深重而在子宫内夭亡,极轻病例终生皆无症状发生。因此临床病变可分为6型(表259-1)。单由骨病起始年龄,即可大致分出围生期(致死性)、婴儿期、儿童期和成年期等型。但儿童和成人受累,可能只以此症的独特牙质异常出现,故分类为牙磷酸酶过少症(odontohypophosphatasia)。还有一种罕见变型:假性磷酸酶过少症(pseudohypophosphatasia),患者虽有典型临床、放射线和生化改变,但循环中碱性磷酸酶水平并未减低。他们是在细胞定位(cellular localization)和酶底物特异性上存在缺陷。

患婴表现为血钙增高、尿钙增多、颅缝增宽和颅缝早闭(craniosynostosis)、出牙滞后、骨骺增大、肋骨肋软骨接合处突出等。以后可能发生膝内、外翻。较大儿童可能只限佝偻病。令人惊异的是,成人虽有骨质稀少存在,病情仍较轻。实际上可能只限于跖骨骨折的愈合缓慢或牙的缺失或折断。虽然如此,仍有约半数病例有乳牙早脱及佝偻病史,因此现在的病变可能是反映儿时病变的再现。

围生和婴儿型病变为常染色体隐性遗传。但牙磷酸酶过少症、成人和儿童低磷酸酶症的遗传方式现仍未详,在某些轻病家族中,有常染色体显性遗传的报道。骨病发生的生理基础,可能也与碱性磷酸酶对骨矿化抑制剂焦磷酸盐的分解作用有关。这种生理底物未能水解,将使无机焦磷酸盐水平增高,而使矿化活动受到抑制。而这种病理生理过程引起的结果则是促使矿质从基质小泡(matrix vesicles)中初核向外扩散至生长中骨和软骨中。

治疗一般皆无所获。故应强调支持疗法,包括对儿童的颅骨切开术(craniotomy)以解除颅缝早合,成人骨折可用支重性髓内杆柱。为减少牙的缺失,防止青年人由此所致营养不良,牙科护理亦极重要。

## 其他抑制物

### 依替膦酸(羟乙磷酸)

每日服用依替膦酸(etidronate)剂量 > 5 mg/kg 的病人,可能发生矿化紊乱。本品沉积于骨面,抑制成骨细胞功能,还能直接抑制磷酸钙晶化。

### 氟化物

虽然很多研究都证实氟化物刺激新骨形成,但大量服用氟化物如不充分补钙,将出现符合骨软化的骨矿化不良性改变。氟化物改变成骨细胞功能和直接抑制矿化的机制,现仍未详。

### 铝

铝在骨中积累过多,抑制矿化,也是慢性肾衰竭时发生骨软化的可能原因,已见前述。完全静脉营养病人的骨软化,可能也是骨内铝聚集所致。铝主要来自它对酪蛋白水解产物(casein hydrolysate)以及清蛋白、磷酸盐和钙溶液的污染。如将全静脉营养由酪蛋白水解产物改为纯氨基酸,可使有临床症候的骨病明显减少。

## 推荐阅读

Bai XY, Miao D, Goltzman D, et al. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. J Biol Chem, 2003, 278:9843 - 9849.

本文以直接活体证据表明 ADHR 错义突变是功能增益性突变,蛋白质的生物效能仍能保存并有增强,从而最先把 FGF-23 的甲状旁腺激素作用剖析为矿质流通和维生素 D 在肾内的代谢两方面。

Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, et al. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. J Pediat, 2001, 138:236 - 243.

复习 X 连锁低磷酸盐血症性佝偻病病因,讨论生长激素治疗对患儿最终身高、磷酸盐代谢和骨矿质密度的影响。

Gartner LM, Greer FR, for the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. Pediatrics,

2003,111:908 - 910.
美国儿科学会就预防佝偻病和维生素D缺乏提出的新建议是每日维生素D 200 IU,持续整个儿童和青春期。

Jonsson KB,Zahradnik R,Larsson T,et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med,2003,348:1656 - 1663.
成纤维细胞生长因子23(FGF-23)在肿瘤性骨软化及X连锁低磷酸盐血症时明显增高,对体内磷酸盐的稳定性可能有一定作用。

Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. Kidney Int,2000,57:787 - 793.
复习氯化物通道基因突变所致各种X连锁隐性综合征的内在联系和发病机制。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,于璐,朱美珍 校)

# 第 260 章
# 甲状旁腺和血钙

Allen M. Spiegel

## 甲状旁腺

### 胚胎和解剖

甲状旁腺(parathyroid glands)正常 4 枚,总重 120 mg,但也有多达 5% 的正常人,腺体不只 4 枚。上甲状旁腺来自第 4(更靠尾端)鳃囊,胚胎发育期间几乎静止不变。最终典型位置靠近甲状腺上极。异位则可见于气管食管沟和食管后间隙。下甲状旁腺(随同胸腺)来自第 3 鳃囊。正常发育时向尾端移位,最终到达甲状腺下极附近。下甲状旁腺可能不下降,而保留在颌骨角附近,也可能走向另一极端,即随胸腺降至前纵隔。

### 甲状旁腺激素的合成和分泌

甲状旁腺激素(PTH)连同维生素 D 是细胞外液离子钙的主要调节剂。PTH 以“前甲状旁腺激素原”(preproparathyroid hormone)形式在甲状旁腺内合成,这是由 115 个氨基酸构成的前体。由 25 个氨基酸组成的疏水性“前导”肽(hydrophobic “leader” peptide)先由氨基端分解出来,产生前激素(prohormone),再由碱基氨基端六肽分解生成 84 氨基酸成熟激素。PTH 主要即以此形式分泌。至于前激素和前激素原,皆无分泌迹象。前激素所含天然 84 氨基酸激素生物学活性不到 0.2%,完整激素的整个生物学活性,皆寓于氨基端 1~34 片段中,而中区及羧基端的片段,则皆无生物学活性(图 260-1)。

PTH 分泌主要受细胞外液中离子钙浓度调节。正常情况下,调节 PTH 分泌的“调定点”(set point)可使血清离子钙水平保持在相对窄小的范围内。低于调定点时,促使激素分泌,高于调定点时,抑制激素分泌。钙对激素分泌的影响发生较快(数分钟内),低钙水平对激素合成的刺激作用发生较慢。钙浓度较高时,有迹象表明已合成的激素能在细胞内降解,并可能释出无生物学活性的片段。细胞外液中镁离子浓度增高像钙浓度增高一样,也能抑制 PTH 分泌,但低镁血症不同于血钙减低,可能是抑制激素分泌和作

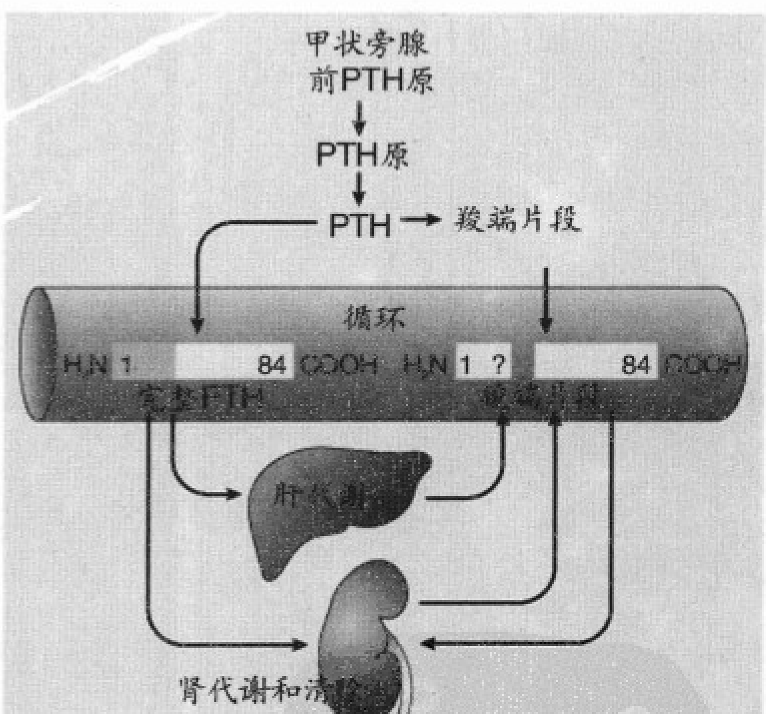



**图 260-1** 甲状旁腺激素(PTH)的分泌、代谢和清除。上,以前激素原形式合成的 PTH,在甲状旁腺内通过连续分解成为主要分泌形式的成熟(1~84)激素。在某些情况下(如血钙增高时),有些激素在细胞内分解成的无生物学活性的羧基端片段,也被分泌出来。中,循环中 PTH 的主要形式是完整的 1~84 段(阴影区相当于具有全部生物学活性的氨基端 1~34 部分)和无生物学活性的羧基端片段。循环中是否有氨基端片段现仍未详(以“?”表示)。下,PTH 的外周代谢在肝和肾。肾脏也能清除循环中的完整激素和羧基端片段。(由 Endres DE, Villanueva R, Sharp CF Jr, et al. Measurement of parathyroid hormone. Endocrinol Metab Clin North Am, 1989, 18:611-629.)

用。维生素D活性代谢物$1,25(OH)_2D$(二羟胆骨化醇〈dihydroxycholecalciferol〉),对PTH的合成和分泌都有抑制作用。$1,25(OH)_2D$减少是肾衰竭时PTH分泌增多的主要原因。

## 血浆中的甲状旁腺激素形式

血浆中PTH,以完整激素和片段形式参与循环,前者是由腺体分泌的,后者除来自腺体分泌(特别是血钙增高时)外,亦可为完整激素在外周的代谢产物。这些片段大多(如果不是全部)皆无生物学活性,但与血浆的免疫反应性(immunoreactivity)有关,决定于抗体特异性(图260-1)。

## 甲状旁腺激素作用

PTH直接作用于肾和骨,间接作用于肠,以保持血清离子钙浓度正常(有关矿质稳定机制的讨论,详见本书第257章)。PTH对肾:(1)增加肾小球滤液中钙(还有镁)的重吸收;(2)增加磷酸盐和重碳酸盐的排出;(3)激活1α-羟化酶,以产生维生素D的活性代谢物$1,25(OH)_2D$。PTH对骨的作用是促使钙和磷酸盐释入细胞外液。PTH直接作用于成骨细胞,并以此而继发影响破骨细胞活性。血钙增高对骨和尿钙减少对肾的作用,共同提升血清钙水平。磷酸盐血症对骨的作用,则因磷酸钙复合物的形成,常使其高血钙作用被削弱,但促使尿中磷酸盐排出,则能拮抗高磷酸盐血症的发生。$1,25(OH)_2D$的形成,促进肠内钙吸收,亦有利于血清钙水平的保持。PTH过多(或PTH缺乏)的临床后果(PTH缺乏时则与此相反),即与激素作用直接相关,包括:(1)血钙增高;(2)低磷酸盐血症趋势;(3)血清重碳酸盐减低和高氯血症趋势;(4)血清$1,25(OH)_2D$水平增高;(5)在一定滤出负荷下,尿钙排出相对减少而磷酸盐排出相对增加。

## 甲状旁腺激素作用机制

PTH作用的第一步是与骨、肾靶细胞上特异性质膜受体结合。这些受体是与三磷酸鸟苷(GTP)(结合蛋白)特别是Gs蛋白耦联,以刺激腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase)(有关多肽激素作用机制,详第234章)。腺苷酸环化酶促使"第二信使"环磷酸腺苷(cAMP)形成,即可促使细胞内关键蛋白磷酸化而介导激素作用。PTH对近端肾小管细胞的一项可用于诊断的特征是:不但细胞内cAMP水平增高,而且由于向细胞外液的溢出,尿中cAMP排出亦增多。除cAMP外,其他第二信使可能也参与介导PTH的某些作用。

## 血浆中甲状旁腺激素的测定

正常情况下,在血浆中循环的有生物学活性PTH浓度极低(<50 pg/mL),敏感度足以检测这样低浓度的生物测定法有肾细胞化学测定和以促使骨或肾细胞产生cAMP为基础的几种测定法。遗憾的是这些测定用于临床常规检查,都过于复杂。尿中cAMP总排出量(以同时测定的血清和尿中肌酐所得肌酐清除率为正常参照)则不失为反映循环中PTH生物学活性的简单而敏感的指标。原发性甲状旁腺功能亢进时增高,功能减退时减低;功能亢进病人成功施行甲状旁腺切除术后,不出1小时即可减低。但尿中cAMP排出增多,对PTH分泌亢进也不是绝对特异性的,很多肿瘤分泌的甲状旁腺激素相关肽,也能使尿中cAMP排出增多,这是分析血钙增高者尿cAMP测定结果时必须郑重考虑到的(见下文"*与癌症有关的血钙增高*"一节)。

放射免疫测定(radioimmunoassay)的敏感性,足供临床用于循环中PTH测定。分析测定结果,需了解所用特定抗血清。免疫反应性不一定与生物学活性平行。实际上,循环中PTH很多是由无生物学活性的中区和羧基端片段构成的。由于这些片段是由肾清除,肾功能障碍时积累浓度更高(图260-1)。因此以中区和羧基端片段为主的抗血清,测得的主要是无生物学活性的激素片段。这样的测定,对甲状旁腺功能正常和功能亢进者的鉴别,甚为实用,但在肾衰竭时的作用则大为受限。即使是肾功能正常者,在甲状旁腺和非甲状旁腺介导的血钙增高间,也有很大重合性。这在一定程度上可能是反映非PTH性血钙增高时,甲状旁腺有灭活激素片段释出所致。

自推出"二位点"免疫放射法测定("two-site" immunoradiometric assays)以来,这个问题已被基本解决。测定是用两种不同抗体,一种是抗氨基端区段的,另一抗羧基端区段。只有具备完整生物学活性的激素才能有效测定。大多数正常人循环中激素都能以此法检测,很少受肾功能障碍的影响,从而对PTH和非PTH介导的血钙增高病因,作出可靠鉴别(图260-2)。

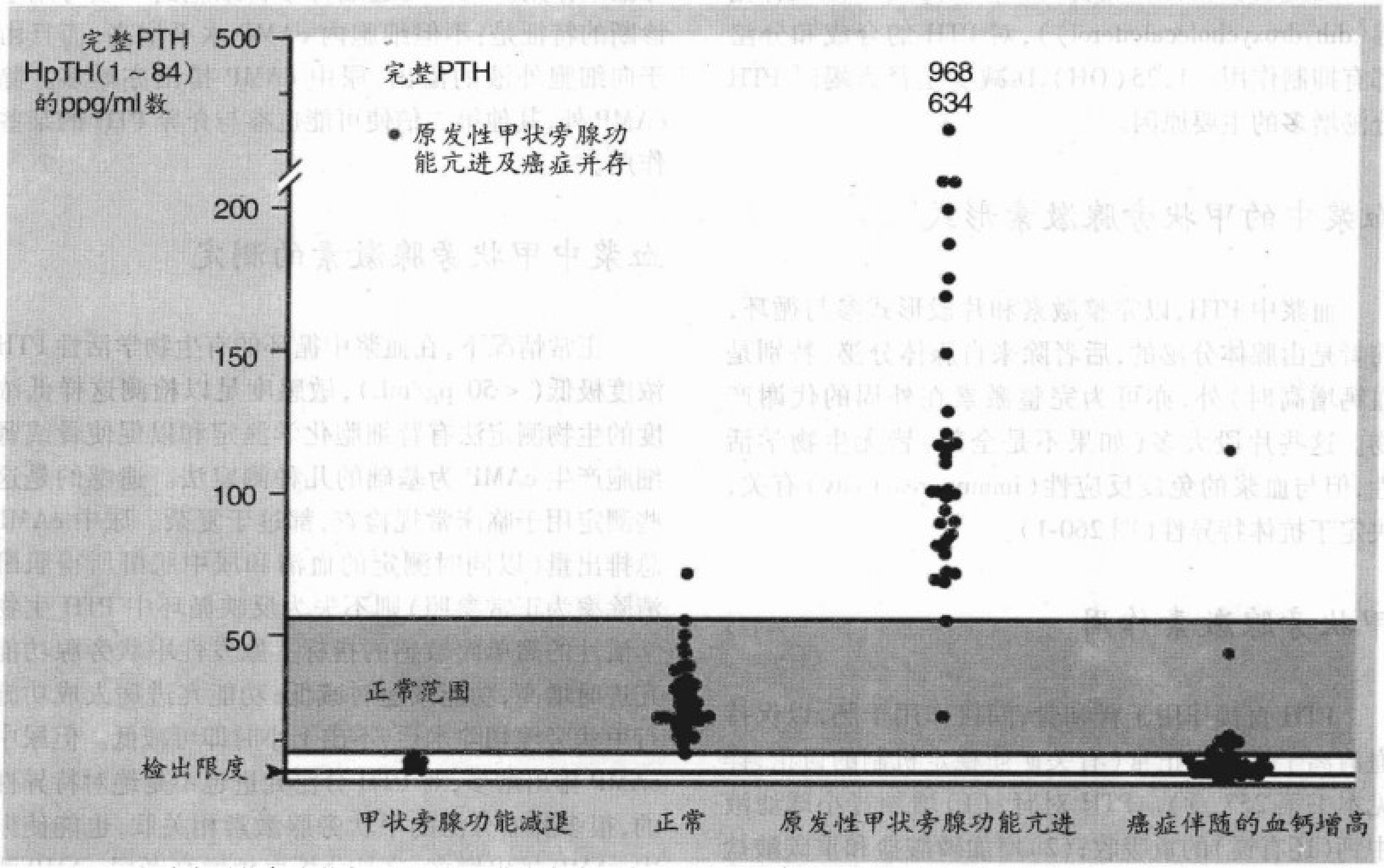



**图 260-2** 血清中甲状旁腺激素(PTH)的二位点免疫测定。此法测定的只限完好的 PTH。正常人激素大多皆可由此测定,而各种类型甲状旁腺功能减退时则否。几乎所有原发性甲状旁腺功能亢进病人的测定值,都在正常范围以外。而与肿瘤相关的血钙增高,除 4 例同时伴有原发性甲状旁腺功能亢进者外,测得值皆低或未能检出。(由 Endres DB, Villanueva R, Sharp CF Jr, et al. Measurement of parathyroid hormone. Endocrinol Metab Clin North Am, 1989, 18:611－629.)

# 血钙增高

## 定义

血钙增高(hypercalcemia)是指血清离子钙浓度异常增高。由于通常测定的是总钙而非离子钙,因此必须注意影响血清总钙中解离成分的有关因素。其中临床意义最大的是血清白蛋白浓度,因为白蛋白是循环中与钙结合的主要蛋白。因血清白蛋白明显减少而形成的血清总钙浓度"正常"(如癌症患者),实际上血清离子钙浓度可能是异常增高的。酸碱状态也能影响血清总钙中与蛋白结合的比例(碱中毒时离子钙浓度减低,酸中毒时增加)。

## 病因

很多疾病都有可能引起血钙增高,其中最常见的是原发性甲状旁腺功能亢进(特别是无症状者在常规血清生化检查中发现血钙增高)和恶性肿瘤(特别是住院患者中)。这些病变以及其他更罕见病因,将在下文分别陈述。

## 发生机制

血钙增高是由于从骨进入细胞外的钙量过多,而由肾进入尿液的钙量减少。钙从骨动员出来,是由骨吸收(bone resorption)活化剂介导的,包括系统性因素(如 PTH、1,25(OH)$_2$D)和作用于局部的因素(如各种淋巴因子等)。肾脏排钙减少,可使血钙增高,特别是在骨更新增加的情况时。肾功能障碍、容积缺失、抗尿钙排出剂如噻嗪类利尿剂和 PTH 等,都是可使尿钙排出减少而促使血钙增高的临床情况。

## 临床表现

很多症候都不是内在病因所特有的(特异性症候另在具体病中介绍)。血钙极度增高,可致昏迷和

死亡。较轻病例的神经症候可有意识模糊、嗜睡、虚弱、反射迟钝等。血钙增高亦可由心电图上QT间期缩短而发现。心律失常罕见,但也有心动过缓和一度房室传导阻滞的报道。急性血钙增高可能伴有明显高血压。胃肠症候如便秘、食欲不振,严重病例可有恶心、呕吐。在不同血钙增高病例中,还曾有急性胰腺炎的报道。血钙增高干扰抗利尿激素作用,从而导致多尿和烦渴。血钙明显增高时,肾功能暂时下降,但血钙增高持续存在,将对肾脏构成比较持久的损害。特别是血清磷含量亦高时,血钙增高还可引起肾钙质沉着(nephrocalcinosis)和间质性肾炎(interstitial nephritis)。还可能出现尿钙增多和肾结石。其他软组织(包括皮肤和角膜)钙质沉着,最易见于伴有高磷酸盐血症病人。

## 鉴别诊断

血钙增高的可能病因见表260-1,可大致分为PTH介导性(原发性甲状旁腺功能亢进)和非PTH介导性(包括所有其他病例)两类。虽然很久以来就认为肿瘤异位分泌PTH,也是PTH介导性血钙增高的可能病因,但是现在一般都认为肿瘤异位分泌"货真价实"PTH(不同于PTH相关肽)的情况,是极为罕见的。血钙增高的鉴别诊断,首先是要确定PTH分泌是否增多,因为下一步诊断操作和确切治疗,皆需由此决定。

**表260-1**

**血钙增高的病因**

**甲状旁腺激素介导性**

原发性甲状旁腺功能亢进
  散发性,家族性(Ⅰ型和Ⅱ型多发性内分泌腺瘤)
家族性低钙尿性血钙增高*
肿瘤异位分泌甲状旁腺激素(极罕见)

**非甲状旁腺激素介导性**

肿瘤相关性
  局部溶骨性血钙增高
  肿瘤性体液性血钙增高
维生素D介导性
  维生素D中毒
  $1,25(OH)_2D$生成过多(肉芽肿病时)
其他内分泌病
  甲状腺毒症
  肾上腺功能减退

**骨更新加速钙流通增加**(如Paget病)

**急性肾衰竭及横纹肌溶解**

**摄入碳酸钙**(乳碱综合征)

**Jansen型干骺端软骨发育不良**(甲状旁腺激素受体活化突变)

* 甲状旁腺激素虽是血钙增高所必需的,但不是主要缺陷。

立即进行血和尿化学测定,可能得到一些诊断线索。从理论上说,PTH分泌过多应有低磷酸盐血症、高氯血症、高重碳酸盐血症和尿中磷酸盐排出增多而尿钙排出较低(相对于滤出负荷而言)等征象。而非甲状旁腺性血钙增高对PTH分泌的抑制,从理论上说应能使这些参数得到矫正。但实际上,甲状旁腺介导的和非甲状旁腺介导的血钙增高,各项参数有很大重合。还可能是伴随情况的反映,如呕吐、利尿治疗、肾衰竭等,有些血钙增高因素也能模拟PTH的很多作用。这方面最重要的是甲状旁腺激素相关肽(PTH-related peptide),这是从有体液性血钙增高综合征的肿瘤最先分离到的肽类,它能对肾和骨,模拟PTH的一切已知作用,包括增加尿中cAMP排出和促使肾脏产生$1,25(OH)_2D$等作用。尿中cAMP排出减少(而肾功能正常),高度提示非PTH介导性血钙增高,尿中cAMP排出增多,则符合原发性甲状旁腺功能亢进,但也可能是肿瘤分泌的甲状旁腺激素相关肽。血清$1,25(OH)_2D$浓度也不能据以诊断。原发性甲状旁腺功能亢进和维生素D类相关病因所致血钙增高时,可能增高,而其他非甲状旁腺病因性血钙增高时则可减低。恶性肿瘤分泌PTH相关肽时,尽管此物能促使$1,25(OH)_2D$生成,但血清$1,25(OH)_2D$水平常是减低的,此中原委仍未尽悉。

甲状旁腺性和非甲状旁腺性血钙增高的确切区分,主要需由PTH免疫测定来区分。前已提及,这种鉴别最好是作"二位点"测定,以检测完整PTH,且不受肾功能影响(图260-2)。如PTH水平增高,即可确诊为原发性甲状旁腺功能亢进。某些伴有恶性损害的病例,选择性静脉取样测定PTH,可以排除异位性PTH分泌的可能,但这样的检查一般实无必要。如激素水平仍在正常范围,则提示可能为家族性低钙尿性血钙增高(familial hypocalciuric hypercalcemia)。此症在甲状旁腺功能亢进中另有更详讨论。如PTH减低或未能检出,则诊断将在非甲状旁腺介导性范畴中考虑。具体诊断,尚需再作其他检查。PTH相关肽的免疫测定现已推出,可由此诊断肿瘤分泌该物所致血钙增高。临床全面检查包括病史(如维生素摄入情况,症状慢性经过)、体检(包块、淋巴结病)、放射线及其他血液检查(如甲状腺及肾上腺功能)等,都有可能提示诊断。干骺端软骨发育不良(metaphy-

**表 260-2**

**血钙增高的诊断途径**

1. **区分 PTH 和非 PTH 介导性血钙增高**：*PTH 免疫测定（最好是"二位点"法）可资确诊*
2. **PTH 水平增高**，最可能的诊断是原发性甲状旁腺功能亢进；*追溯家族史，以鉴别散发性和家族性*（多发性内分泌腺瘤综合征和低钙尿性血钙增高）疾病。***PTH 边缘性增高***，特别是见于无症状青年病人时，应立即测定尿钙，以排除家族性低钙尿性血钙增高。***同时伴有恶性肿瘤的患者***可作选择性静脉取样，以排除异位性 PTH 分泌，但这种情况实极罕见
3. **PTH 减低或未能检出**，除完整病史、体检及放射线检查外，尚须深入检验，以鉴别非 PTH 介导性血钙增高的各种病因。***尿中 cAMP 排出增多***提示肿瘤释出 PTH 相关肽（现在已有直接检测此物的放射免疫测定法）。**1,25$(OH)_2$D 增高**提示肉芽肿性病变（包括某些类型的淋巴瘤）

cAMP = 环磷酸腺苷；PTH = 甲状旁腺激素。

seal chondrodysplasia）是非 PTH 介导性血钙增高的罕见病因，患者因 PTH 受体的活化突变而出现类似 PTH 过多的效应。血钙增多的诊断途径见表 260-2。

## 治疗

血钙增高的确切治疗需赖确切诊断和对内在病因的矫治，如原发性甲状旁腺功能亢进时的甲状旁腺切除术，肿瘤的化学治疗等。起步治疗虽无需特异诊断即可进行（急性血钙增高性危象时，常需紧急施治），但积累中毒和疗效丧失，也常使非特异性长期治疗难以继续。意在减低血清钙水平的措施如增加尿钙排出，减少骨吸收等。有些措施是对所有病人都能适用的，如尽量增加活动（因为制动能增加骨吸收）和补液（因为血钙明显增高可致脱水）。容积缺失可使尿钙排出受限，由此构成的恶性循环，即可导致血钙增高性危象。等渗盐水扩容，常能促使尿钙排出而使血钙水平减低。只有容积得到恢复后，才能以利尿剂促使钠（从而促使钙）排出。在强烈盐水利尿作用下，尿钙排出可达 1～2 g/d，而使血钙水平暂时减低。肾衰竭时，通过透析几乎也能同样达到清除细胞外液钙量的效果。无论盐水利尿还是透析治疗，皆须注意监护心功能和血清电解质。

通过抑制破骨细胞功能以减少骨吸收的措施，是矫治血钙增高的最有效方法，而无论导致骨吸收的具体病因如何。现有药物如降钙素（calcitonin），二碳膦酸盐（diphosphonates），普卡霉素（plicamycin，mithramycin），硝酸镓（gallium nitrate）等。降钙素毒性低，作用最快，但即使以静脉输注法，剂量用达 32 MRC U/kg/d，血清钙减低亦有限，且为暂时性。二碳膦酸盐须注射给药，作用明显而经久（数日）。帕米膦酸（pamidronate）30～90 mg 24 小时静脉注人，作用和疗效更强。新一代二碳膦酸盐制剂唑来膦酸（zoledronic acid），已由美国食品药品管理局（FDA）批准应用。双盲随机对照试验证明本品（4 mg）疗效略胜于帕米膦酸（90 mg）。但唑来膦酸静脉输注时间不能少于 15 分钟，并须注意监测血清肌酐，因有发生肾中毒的可能。普卡霉素（25 μg/kg）减低血清钙水平极为有效，但对肝、肾和血小板可积累中毒，故已不用于初期治疗。静脉注射磷酸盐的方法矫治血钙增高，有引起转移性钙化的严重危险，既有更加安全有效的药物，可能不宜再用。但血钙明显增高病人等待确诊期间，为防止血钙增高性危象，口服磷酸盐则不失为安全可行的实用疗法。剂量为每日元素磷 2 g（磷酸盐 10 g），分次给予。注意监护血清磷酸盐和肾功能。

糖皮质激素治疗维生素 D 相关机制（维生素 D 中毒、肉芽肿性病变时的 1,25$(OH)_2$D 生成过多）和某些肿瘤（骨髓瘤时的细胞因子释出）所致血钙增高，极为有效，但对其他类型血钙增高，包括甲状旁腺功能亢进和多数肿瘤所致者，大多无效。常用量为泼尼松 40～100 mg/d（或其当量）。

# 原发性甲状旁腺功能亢进

## 定义

原发性甲状旁腺功能亢进（primary hyperparathyroidism）是由于甲状旁腺激素（PTH）分泌过多引起的血钙增高性病变。

## 病因

多数（约 85%）病例的甲状旁腺功能亢进都是散发性、孤立性腺瘤所致。约 10% 病例是 4 枚腺体都增生，大多都是家族性的，为 4 种不同的常染色体显性遗传病，即 Ⅰ 型和 Ⅱ 型多发性内分泌瘤（multiple endocrine neoplasia；MEN），甲状旁腺功能亢进－颌肿瘤综合征（hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome）以

及家族性低尿钙性血钙增高等。肿瘤仅偶见( <5%病例),但与甲状旁腺功能亢进-颌肿瘤综合征显然有关,包括纤维骨性颌肿瘤,肾囊肿,肾实体肿瘤等。Ⅰ型 MEN 基因近来已确定在染色体 11q13。患者腺体增大,内含单克隆肿瘤,MEN Ⅰ基因中,有一个等位基因发生种系失功能突变(germline loss-of-function mutations),另一为正常等位基因的体细胞缺失。这种情况提示 MEN Ⅰ基因是“肿瘤抑制剂”,丧失此物可致肿瘤发生。约 30% 散发性甲状旁腺肿瘤患者,11q13 处也有等位基因缺失,其中有些人 MEN Ⅰ基因体细胞也有失功能突变,提示发生机制是相似的。MEN Ⅱ型基因已确定为染色体 10q11 上的 *RET* 原癌基因(proto-oncogene)。MEN Ⅰ型和Ⅱ型基因的鉴定,更便于遗传学诊断和发病机制研究。极少情况下,11 号染色体短臂上 PTH 基因和 11 号染色体长臂上名为周期蛋白 D(cyclin D)或 PRAD Ⅰ的细胞周期控制基因(cell cycle control gene)重排,似能促使甲状旁腺瘤的形成。流行病学调查提示颈部辐射对甲状旁腺肿瘤的发生有诱导作用。尚未发现特异性分子缺陷。此外,长期继发性甲状旁腺功能亢进(如由肾衰竭所致)也能发展为自主性分泌亢进,即所谓三发性甲状旁腺功能亢进(tertiary hyperparathyroidism)。

## 发生率

甲状旁腺功能亢进发生率已有明显增加,主要是由于常规血钙测定的影响。据近来调查,按年龄校正的发生率,每 100 000 人中为 25 ~50 例。患病率估计为0.1% ~0.5%,女性约为男性 2 倍。40 岁后发生率锐增。

## 病理

镜下区分腺瘤和增生是很难的事。单个腺体和多腺体病变的鉴别,需由手术时肉眼所见腺体肿大是否不只一个来决定。MEN Ⅰ型和Ⅱ型时皆为多腺体受累,但腺体增大常为非对称性。甲状旁腺瘤时一般以主细胞为主,嗜酸细胞瘤(oxyphil cell tumors)少见得多。

## 病理生理

主要病变是 PTH 分泌对血清钙水平的调节失常。离体甲状旁腺细胞的体外研究证明:大多数腺瘤要么面对高水平钙不能抑制分泌,要么是调定点的改变,即抑制分泌所需的钙水平比正常细胞高。腺体增生时的细胞,分泌活动的钙调定点可能还是正常的。这些病例可能是以分泌亢进为其细胞增生的主要缺陷,或者是由于细胞质量的增加,激素分泌已处于完全失控状态,不能抑制。

PTH 分泌轻度增加作用于骨,使骨更新增加,导致骨密质而非松质的密度减低。PTH 水平极高时,放射线象上可见骨膜下骨吸收,终至骨髓纤维化和囊状修复性骨损害即“棕色瘤”(brown tumor)。这就是所谓“囊性纤维炎骨炎”(osteitis fibrosa cystica)的典型病变。PTH 促使肾脏对钙重吸收增多,但由于钙滤出负荷高,故尿钙排出仍增多。有些病人由于肾中 $1,25(OH)_2D$生成增加甚为突出,肠内钙吸收亦增多。这样的病人更易发生肾结石。

## 临床表现

多数病人就诊时尚无症状(测定血钙时意外发现),或为非特异性隐约不适,如疲惫、虚弱、心理障碍等。血钙明显增高者,可有上述很多血钙增高的相关症候。肾结石(有时伴有肾绞痛)与甲状旁腺功能亢进的关系虽非特异性,但却是这种情况时的最常见症候。骨膜下骨吸收罕见,囊状纤维性骨炎尤少。神经肌肉性异常特别是累及下肢的近端肌软弱,可甚突出。关节症候如软骨钙质沉着,可能引起假痛风(pseudogout)。高血压和消化性溃疡也是甲状旁腺功能亢进的症候,但这些都是常见病,尚无可靠证据证明其因果关系。甲状旁腺功能亢进时,无特异性体征。颈部如有包块,最常见的情况是同时存在的甲状腺结节,其次是甲状旁腺良性或恶性瘤。“带状角膜病”(band keratopathy)即角膜 3 ~9 点处钙化,裂隙灯检查最易发现,最常见于血钙增高并有高磷酸盐血症时,故甲状旁腺功能亢进时不如其他血钙增高性病变时常见。放射线像如有骨膜下吸收,以指骨桡侧、指骨远端和锁骨远端最易发现。少数病情严重者可能见到透线性骨损害(“棕色瘤”)。关节、肾、肺可能见到软组织钙化。骨扫描时最易发现钙化。

## 诊断

血钙增高的诊断已见前述。PTH 免疫测定(最

好是用更新的二位点检测法)是诊断的关键。区分甲状旁腺功能亢进和正常状态(如以肾石症出现的病人),最重要的是反复精心测定钙和 PTH(包括中区型测定)。服用锂剂或噻嗪类药物病人如有血钙增高,应在停药后复查甲状旁腺功能亢进(服锂剂病人可能不易做到),因为二者都能影响血清钙和 PTH 分泌。相对年轻且无症状的病人,或血清钙只是临界性增高的病人,可能为家族性低尿钙性血钙增高,而非甲状旁腺功能亢进(见下文"家族性低尿钙性血钙增高"节)。

### 预后和治疗

甲状旁腺切除术(parathyroidectomy)是根治甲状旁腺功能亢进的唯一方法。口服磷酸盐虽能使血清钙水平减低,但长期治疗是否安全、有效,尚难肯定。病情较轻的老年妇女,推荐雌激素疗法,以减少骨吸收,但长期疗效如何,亦待澄清。因此目前除手术外,唯一可作的选择是姑息性内科随访。多数专家对一切有症状甚至符合某些条件的无症状病人,都建议手术,这些条件(不无随意性)如年龄 <40 岁,血清钙水平 >11.5 mg/dL。不符合以上条件的病人应如何处置尚有争议,有人主张一概手术,有人则主张姑息性随访。未予矫治的甲状旁腺功能亢进,长期病程如何,尚无所知。据小系列病例为时数年的姑息性随访,生化改变轻微的病例,很少会发展为有症状的重型病变。骨密度测定(bone densitometry)是甲状旁腺功能亢进病人的主要检查项目,因为它比 X 线平片敏感得多。在前臂测得的皮质骨密度如低于年龄相当的对照者 2 SD 以上,即为手术指征。有证据显示:就诊时椎骨密度减低的病人,甲状旁腺切除术后,骨密度明显增加,因此这类病人可能也应手术。由于无法提供确切治疗方案,因此治疗只能因人制宜。著者本人对除生化改变轻微的老年病人外,皆建议手术。

如决定手术,应找经验丰富的甲状旁腺外科医师。在技术高超的外科医师操作下,初次颈部探查的成功率即可达 95%,而经验不足的外科医师,成功率要低得多。技术熟练的外科医师初次探查,无需术前先作定位。但是定位检查和颈部探查本身,都不能作为诊断性操作。只有经生化检查(PTH 测定)得到确诊后,才能建议手术。对因复发或病变持续存在而须作颈部探查的病例,定位检查极有助益。非介入性检查如超声成像、锝-99m 色他米拜扫描(technetium 99m sestamibi scanning)、计算机体层摄影(CT)、磁共振成像(MRI)等。介入性检查有显影损害细针头穿刺 PTH 测定、选择性动脉造影、选择性静脉插管激素测定等。后者最好由有专门经验的放射科医师主持。

手术成功后,血钙减低一般甚轻而为时短暂,很少需要治疗。少数骨病广泛的患者,可因"骨饥饿"而陷于血钙长期、高度减低的境地。持续性相对性低磷酸盐血症提示血钙减低是由于骨饥饿而非甲状旁腺功能减退。急性治疗须作钙输注,长期治疗为维生素 D 和钙剂口服。如仍有正常甲状旁腺组织存留,最终治疗可以停止,否则即需终生坚持维生素 D 治疗。前臂甲状旁腺组织自体移植,是这类病人的另一试验性疗法。手术成功,一般可使肾石症病人不再形成肾结石,骨病患者骨质再矿化。但尚无可靠证据表明手术能矫治高血压及甲状旁腺功能亢进的其他非特异性症候。

## 家族性低尿钙性血钙增高

### 定义

家族性低尿钙性血钙增高(familial hypocalciuric hypercalcemia)为常染色体显性遗传病,外显率几近完全,患者血钙增高,而尿钙排出相对于滤过负荷而言偏低。

### 病因

本病是 3 号染色体长臂编码钙传感受体的基因突变引起的。但有些家族此病可能是其他染色体上基因所致。

### 发生率

本病相对少见,但在颈部探查失败,术后血钙未能恢复正常的病例中,发生较多。

### 病理生理

主要病变似为二价阳离子转运和"传感"的失常,至少位于肾和甲状旁腺。肾脏显示对滤出的钙(和镁)重吸收加剧,致使血钙增高。但甲状旁腺却未能因血钙增高而使其激素分泌受到充分抑制。此过程是 PTH

依赖性的,因为甲状旁腺完全切除的人,血钙将会过低,而只要有少量甲状旁腺激素残留,即足以构成血钙增高。甲状旁腺质量通常只是轻度增加。

### 临床表现

临床症候几近全无,故又称"家族性良性血钙增高"(familial benign hypercalcemia)。一般皆无肾石症及骨病出现。胰腺炎虽有报道,但此中联系的特异性仍待澄清。患者出生时即有血钙增高。有些新生儿临床表现甚为严重,可能是遗传到加倍剂量的异常基因。此外发病主要是由于颈部探查失败,未能对本病和一般甲状旁腺功能亢进作出鉴别。尚无证据表明像 MEN 综合征那样,伴有其他内分泌病。

### 诊断

识别此病,需有高度警惕性。如血钙增高出现在相对年轻的患者,血清 PTH 水平只是轻度增高,或有颈部探查失败的家族史,都应引起注意,深入检查。血镁增高有提示作用,尿钙 - 肌酐比 <0.01:1,高度支持此病诊断。从一级血亲中筛检血钙增高,亦有助益。病变基因位于染色体 3q 的家族,可以通过钙传感受体基因突变的筛检,作出特异性遗传诊断。还从几个家族中,鉴定到该基因的不同突变。

### 预后和治疗

由于本病不影响正常寿命,发病率几近于无,故颈部探查似应禁忌。加之手术治疗极为困难,常引起永久性甲状旁腺功能减退,血钙增高复发更为常见。

## 与恶性肿瘤相关的血钙增高

### 病因和发生机制

恶性肿瘤可以通过两条互相排斥的机制引起血钙增高:一是肿瘤转移至骨引起的溶骨性血钙增高。瘤细胞还能释出骨吸收因子(bone-resorbing factors)即所谓破骨细胞活化因子(osteoclast-activating factors)间接促使骨吸收。细胞因子如淋巴毒素(lymphotoxin)、白介素-1(interleukin-1)等,都是强烈的破骨细胞活化因子。二是由肿瘤分泌因子进入循环,通过系统作用增加骨吸收引起的体液性血钙增高。这类因子还可具有其他 PTH 样作用,如增加尿中 cAMP 和磷酸盐排出,减少尿钙排出。由此引起的综合征,生化特征酷似原发性甲状旁腺功能亢进。近来鉴定到一种与很多肿瘤有关的这样的因子,它是一种大致相当于 PTH 一倍的多肽,氨基酸序列则与有生物学活性的 PTH 氨基端相同。这种所谓 PTH 相关肽,也能由转移到骨的肿瘤分泌。因此血钙增高可能是体液和局部溶骨机制共同构成的。有些肿瘤是由 $1,25(OH)_2D$合成过多而致血钙过高的,即与结节病(sarcoidosis)时所见的情况相似(见下文)。还有一个尚待鉴定的因素也不能除外,即肿瘤分泌的骨吸收物(bone-resorbing agents)。

### 发生率

与恶性肿瘤相关的血钙增高,最常见于骨转移癌病人。乳腺癌就是最常见原发癌之一。由于肾脏的适当代偿,有骨转移的病人大多不致发生血钙增高。肾功能如有轻度障碍,就可能发生血钙增高。因乳腺癌转移至骨而以他莫昔芬(tamoxifen)治疗的妇女,血清钙水平可能急剧增高。有些血源性肿瘤如骨髓瘤和Ⅰ型人嗜淋巴细胞病毒相关性白血病/淋巴瘤,亦常伴有血钙增高。恶性肿瘤的体液性血钙增高少见得多,一般见于鳞癌,但生化检查显示:几乎任何类型肿瘤(包括乳腺癌)都能产生 PTH 相关肽。

### 临床表现

恶性肿瘤相关性血钙增高常发生急促,病情极重(血钙增高危象),预后常甚危重。多数病例的基础肿瘤皆甚明显,特别是局部溶骨性血钙增高一类。原本隐匿不显的肿瘤,有时即以体液性血钙增高出现。这类病例关键是要迅速作出准确诊断,因为肿瘤仍有可能成功切除。

### 诊断

前已指出,PTH 放射免疫测定是排除伴有原发性甲状旁腺功能亢进的关键试验,PTH 相关肽不能在这类试验中发生交叉反应。现已对该肽推出特异

性免疫测定,可用于肿瘤分泌该肽的诊断。尿中 cAMP 排出增多(而 PTH 甚低或未能检出),也有利于肿瘤分泌 PTH 相关肽的判断。如 PTH 和尿中 cAMP 量皆低,则应考虑维生素 D 介导性或局部溶骨性血钙增高。

### 治疗和预后

如诊断尚未明确,应对血钙增高先作非特异性急性治疗(见上文)。根治则应尽可能针对基础肿瘤。如肿瘤不能施治,则血钙增高的表现虽经积极治疗,可能亦收效不大。由维生素 D 或淋巴因子释出所致血钙增高,糖皮质激素治疗常有卓效。

## 肉芽肿病和维生素 D 中毒所致血钙增高

### 病因和发生机制

血钙增高是由于肉芽肿相关巨噬细胞 $1,25(OH)_2D$形成失控引起的。正常情况下,1-羟化是在肾内发生的,并对血清钙水平增高的反馈性抑制甚为敏感。肉芽肿病时$1,25(OH)_2D$合成失控,使其对来自膳食或阳光照射的维生素 D 极为敏感。摄入维生素 D 或其他代谢物量过多,抑制正常反馈机制,也能引起血钙增高。

### 发生率和流行病学

此型血钙增高几可见于一切有肉芽肿发生的疾病,包括结节病、结核、真菌感染、铍中毒和某些淋巴瘤如 Hodgkin 病等。结节病患者中,血钙明显增高的可能只有 10%,但尿钙增多和肠内钙吸收增加的,几居半数。除治疗血钙减低的情况外,维生素 D 中毒所致血钙增高较为罕见。

### 临床表现

临床表现视内在病因和血钙增高影响而定。由于此型血钙增高时血磷增高水平常较甲状旁腺功能亢进时为甚,故发生软组织钙化、肾钙质沉着和肾功能障碍的也较多。患者可以血钙增高出现,其他改变相对为少(如结节病时隐约可见的肺门淋巴结病)。

### 诊断

PTH 和尿 cAMP 皆低,而血清 $1,25(OH)_2D$ 水平增高。维生素 D 中毒时,血清 $1,25(OH)_2D$ 水平可能正常,只有 25(OH)D 增高。

### 治疗和预后

预后视内在病因而异。糖皮质激素对这类病例的血钙增高,极具良效。不能耐受糖皮质激素治疗者,氯喹(chloroquine)亦可收效。维生素 D 中毒所致血钙增高时,须停止一切形式的维生素 D 摄入。

## 血钙过低

### 定义

血钙过低(hypocalcemia)是指血清离子钙浓度的异常减低(有关钙、磷参照值范围第 261 章和卷 XXVIII)。血清总钙量减低如低清蛋白血症时即可有此情形,不一定说明离子钙亦已减低。影响神经肌肉功能的是离子钙而非总钙量,因此是与临床有关的参数。

### 病因和发生机制

正常血清离子钙浓度是由 PTH 对肾小管的直接作用和对肠的间接作用(通过 $1,25\text{-}\langle OH\rangle_2D$)维持的。低钙血症可按其发生机制,大致分为两类:(1)原发性甲状旁腺功能减退时,由于 PTH 分泌及作用不足而致血钙减低(具体亚型见下文各该项下);(2)由于靶器官功能失常所致血钙减低(如肾衰竭、肠吸收不良、维生素 D 缺乏等)。这类病例虽然 PTH 分泌正常甚至增高(继发性甲状旁腺功能亢进),亦可发生血钙减低。甲状旁腺功能减退时,骨钙动员减少,肾脏对钙的重吸收减低,尿磷减少,并因 $1,25(OH)_2D$ 生成减少而使肠内吸收减少。最终结果是血钙减低而血磷酸盐增高。肾衰竭(第 103 章)和急性磷酸盐负荷时(如 Burkitt 淋巴瘤等某些肿瘤化疗时)亦可发生血钙减低和血磷酸盐增高。维生素 D 缺乏或吸收不良时,血钙减低而血磷水平正常或减低

**表 260-3**

**血钙减低的原因**

| |
|---|
| **甲状旁腺功能减退** |
| 甲状旁腺激素分泌减少 |
| 特发性(自身免疫) |
| 甲状旁腺激素基因突变 |
| GCMB 转录因子基因突变 |
| 钙传感受体活化突变(常染色体显性甲状旁腺功能减退) |
| 手术性 |
| 浸润性(铁负荷过重,Wilson 病) |
| 功能性 |
| 血镁减低 |
| 术后暂时性 |
| 甲状旁腺激素作用缺乏(激素抵抗) |
| Ia 和 Ib 型假性甲状旁腺功能减退 |
| **甲状旁腺激素作用正常或增加** |
| 肾衰竭 |
| 肠吸收不良 |
| 急性胰腺炎 |
| 成骨细胞性转移瘤 |
| 维生素 D 缺乏或抵抗 |

(后者反映继发性甲状旁腺功能亢进)。血钙减低而血磷正常或减低,亦可见于急性胰腺炎(有谓系形成钙皂所致,但未证实)和某些成骨细胞性转移瘤病人。血钙减低原因归纳如表 260-3。

## 临床表现

任何病因所致血钙减低,都有某些典型症候,其中最突出的是神经肌肉兴奋性的提高。指、趾和口周感觉异常是轻度症候,较重病例可有肌痉挛、手足痉挛、喉喘鸣和惊厥。这些病状不但反映血钙减低程度,而且反映血清钙浓度的急性下降。令人惊异的是:长期严重血钙过低者,可能症状很少。可使离子钙和蛋白结合钙平衡发生急性改变的情况,也能引起症状。如碱中毒可使离子钙减低,故换气过度可能引起手足搐搦症状。隐性搐搦症候如 Chvostek 征(颧弓下叩击面神经出现上唇颤搐)和 Trousseau 征(上臂气袖充气至收缩压以上 2~3 分钟出现腕痉挛)。

还有些心因性症状如兴奋、抑郁甚至精神病等,亦可归咎于血钙减低。视乳头水肿及其他颅内压增高症亦有报道。平片可能能见到颅内钙化,特别是基底神经节处,CT 上更易发现。基底神经节钙化,还可使吩噻嗪类药物(phenothiazines)的肌张力障碍性影响增加。长期血钙过低,可致白内障。血钙过低的心脏影响是 QT 间期延长,偶致充血性心力衰竭。牙异常视起病年龄而异,儿童时期血钙过低可致牙釉质发育不良,恒牙未能萌生。

## 鉴别诊断

测定血清钙、磷和肌酐,可对血钙过低进行分类。血钙减低、血磷酸盐增高而肾功能正常,是甲状旁腺功能亢进的特征。如血钙减低而免疫法测定 PTH 减低或未能检出,即可确诊。(罕见的 PTH 抵抗性甲状旁腺功能减退时,PTH 水平增高,后文另有详细讨论)。肾衰竭所致血钙减低及高磷酸盐血症,诊断应无困难。血钙减低而血磷正常或减低,应测定维生素 D 代谢物和胃肠功能,以了解维生素 D 缺乏和吸收不良情况。这类病人 PTH 测得水平应增高,因为功能正常的甲状旁腺会对血钙减低努力作出代偿。

## 治疗

有症状的急性血钙减低,应静脉输钙紧急纠正。可用 10% 葡萄糖酸钙溶液 10~20 mL(每毫升含元素钙 10 mg),以 10~20 分钟注入(注意对服用强心苷的病人可能有害)。如危急程度较低,可用 4~8 小时缓慢静注元素钙 20 mg/kg。像血钙过高性病变一样,根治血钙过低,亦需对其内在基础病变进行纠正。甲状旁腺功能减退病人,需终生坚持维生素 D 治疗(口服钙剂),将于下文"甲状旁腺功能减退的治疗"一节中作详细介绍。

# 甲状旁腺功能减退

## 定义

甲状旁腺功能减退(hypoparathyroidism)是指 PTH 分泌和(或)作用缺乏而言,由此可能引起明显血钙减低和血磷酸盐增高,已见前述,血钙减低也可能只是在钙需要增高(如妊娠)时才会出现(甲状旁腺储备减低)。

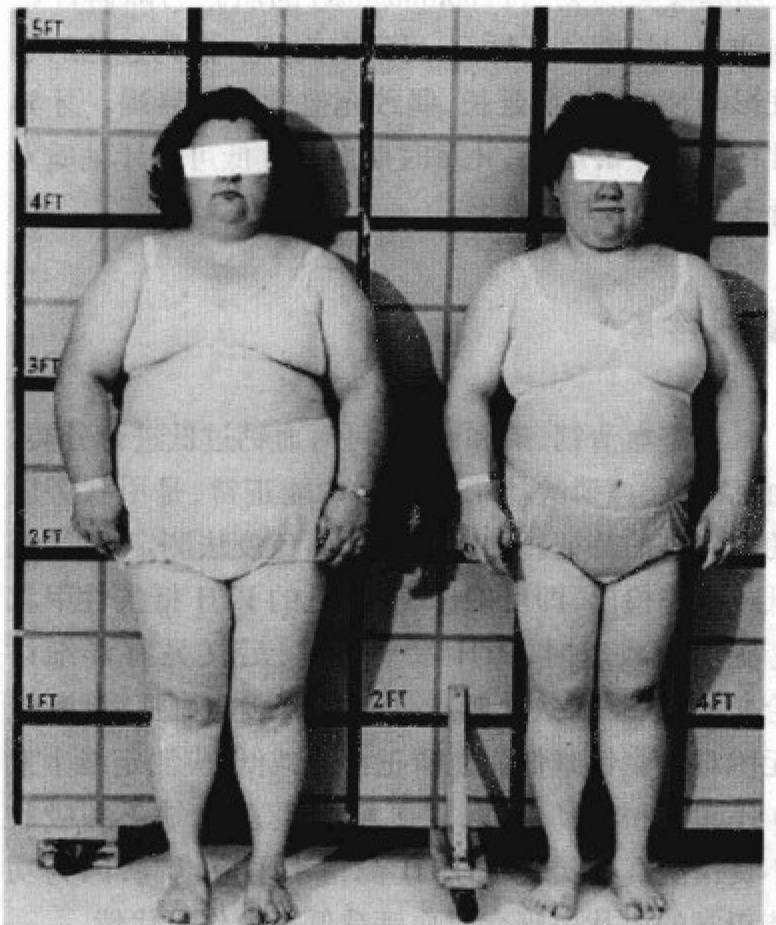



**图 260-3** Albright 遗传性骨营养不良表型特征。母(左)女都有很多 Albright 骨营养不良病征,如肥胖、短小、面圆、颈短等,掌跖骨征表现为第 4、5 指(二人右手)和第 4 趾(二人左足)的短小。二人都有甲状旁腺激素(PTH)和促甲状腺素(TSH)抵抗,并有作为 I a 型假性甲状旁腺功能减退特征的 Gs 蛋白活性缺乏。(由 Spiegel AM, Weinsteinls. Pseudohypoparathyroidism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds]. The Metabolic & Molecular Basis of Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, p 4205.)

## 病因和发生机制

### 甲状旁腺激素持久性缺乏

这种持久性分泌缺乏,可能由于手术切除甲状旁腺、铁负荷过重(如地中海贫血时的输血)或铜负荷过重(Wilson 病)对腺体的破坏以及可能通过自身免疫机制对腺体的破坏等,后者常为遗传性病因所致。甲状旁腺也可能作为 DiGeorge 综合征的一部分而未获发育。有些被称为"特发性甲状旁腺功能减退"的病例,可能是由于 PTH 基因遗传性突变,未能合成和分泌 PTH。有些病例可能是 GCMB 基因突变所致,这是一种主要在甲状旁腺细胞表达的转录因子。钙传感受体活化突变对 PTH 分泌的抑制,可使血清离子钙水平失之过低,是为常染色体显性甲状旁腺功能减退。

### 甲状旁腺激素分泌的暂时性缺乏

低镁血症能引起可逆性甲状旁腺功能减退,因为血镁减低对 PTH 的分泌和作用都有影响。补镁即可纠正。甲状旁腺腺瘤及其他病因性血钙减低,也能使正常甲状旁腺受到抑制而引起暂时性甲状旁腺功能减退。这种情况很少持续 1 周以上。手术损害也被认为是激素分泌暂时减低的另一可能原因。

### 甲状旁腺激素作用障碍

靶器官对 PTH 的抵抗,似为此型甲状旁腺功能减退的主要病因,Albright 称之为"假性甲状旁腺功能减退"(pseudohypoparathyroidism),是他报道的首例激素抵抗病变。以后的研究表明:此病的缺陷发生在 cAMP(PTH 作用的第二信使)形成前,因为患者输注 PTH 后,不像正常人那样出现尿中 cAMP 排出增多。假性甲状旁腺功能减退至少有两种类型,I a 型病时,促使 PTH(可能还有其他)受体与腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase)结合以生成 cAMP(环磷酸腺苷)的 Gs 蛋白减少 50%,因此回应 PTH 及其他激素(如促甲状腺素〈TSH〉)而产生的 cAMP 受到限制。患者以此而出现多种病变,如除甲状旁腺功能减退外,尚有甲状腺功能减退、性腺功能减退等症。从 I a 型病的几个家族中,已发现为 Gs 蛋白编码的基因有明显突变,不能合成正常 Gs 蛋白。此突变以常染色体显性方式遗传,有基因印记①。如果突变基因是从母亲遗传到的,则由 I a 型假性甲状旁腺功能减退引起激素抵抗和 Albtigh 遗传性骨营养不良。如果是从父亲遗传到突变,则只有 Albtigh 遗传性骨营养不良症候,即所谓假性甲状旁腺功能减退(pseudopseudohypothyroidism)。I b 型病时激素抵抗只限 PTH。也只有从母亲遗传到此病的患者发生 PTH 抵抗。已有几项研究证明 I b 型病例 Gs 基因印记有缺陷。

---

①imprinting,指基因保留配子的某些特征并进行选择性差异表达的现象。

——译者

## 发生率

各型甲状旁腺功能减退都相对罕见。手术所致甲状旁腺功能减退的发生率差异很大,与手术者操作熟练程度有关。

## 临床表现

通常与血钙过低有关的临床症候,上文已有介绍。各型甲状旁腺功能减退的临床表现,亦因基础病因而异。以自身免疫型而言,可能伴有内分泌缺乏(最常见的是 Addison 病)和 T 细胞缺陷所致皮肤黏膜念珠菌病。脱发(alopecia)及白癜风(vitiligo)亦有之。Ⅰb 型假性甲状旁腺功能减退时,患者外观正常,但Ⅰa 型病时有 Albright 遗传性骨营养不良的异常体征(图 260-3),主要为肥胖、身材短小、圆面、短颈、掌(跖)骨短[第4、5掌(跖)骨最为常见]、指骨远端短宽和皮下钙化等。患者常有轻度智障,并有内分泌异常,最常见的是甲状腺功能减退(无甲状腺肿)和性腺功能减退。Ⅰa 型假性甲状旁腺功能减退病人的一级血亲可有 Albright 骨营养不良体征,但无激素抵抗现象。这就是"假假性甲状旁腺功能减退"。罕见情况下,假性甲状旁腺功能减退病人(以Ⅰb 型居多)可有囊性纤维性骨炎放射线征和血清骨源性碱性磷酸酶水平增高,提示是肾而不是骨对 PTH 作用的抵抗性。

## 鉴别诊断

血钙减低、血磷酸盐增高而肾功能正常情况下,血清 PTH 减低或未能检出,即可确诊为激素缺乏性甲状旁腺功能减退。内在病因诊断,需根据病史(如颈部手术)、体检(如念珠菌病、脱发)和其他实验室检查所见(如性腺功能减退证据)等情况。甲状旁腺功能减退(可能伴有家族史)而尿钙排出失之过多的病人,可能是钙传感受体活化突变所致常染色体显性甲状旁腺功能减退。这样的突变不但可使 PTH 分泌抑制失当,还会使尿钙排出失当(排出过多)。DNA 诊断虽有,但非临床可能应用。自身免疫型病变时,虽有针对甲状旁腺抗原的抗体检出,但此试验亦难成为临床常规项目。血钙减低、血磷酸盐增高而肾功能正常病人,如以免疫测定法测得血清 PTH 增高,即可提示激素抵抗甲状旁腺功能减退。确诊 PTH 抵抗,可作 PTH 输注(已有合成 1~34 肽供应),测定尿中 cAMP 量。体型改变亦有助于Ⅰa 与Ⅰb 型假性甲状旁腺功能减退的鉴别,并可用于其他内分泌病如甲状腺功能减退的测试。Gs 蛋白测定和有关基因的突变检测,目前尚非常规检测项目。

## 治疗

暂时性甲状旁腺功能减退无需治疗。可逆性病变应予适当治疗,即补充镁剂,以矫治血镁过低。持久性激素缺乏型甲状旁腺功能减退,激素替代疗法尚难推行。手术性甲状旁腺功能减退病人,甲状旁腺自体植入有时有效。如碍难施行,则需终身服用维生素 D,假性甲状旁腺功能减退病人亦须如此。维生素 $D_2$ 麦角固醇(常用量 50 000 U/d)比活性代谢物 $1,25(OH)_2D$(常用量 0.25 μg/d)价廉。虽然从理论上说后者显效更快(中毒时消失亦快),但在适当监护下,维生素 $D_2$ 亦极有效。膳食中钙摄入量差异很大或不足者,可口服钙剂以利补钙(每日元素钙1~2 g 分服)。治疗目的是使血清钙浓度最低时不致发生症状,因为如无 PTH,任何钙滤过负荷时的尿钙排出量(以及肾石症的可能性)都是增高的。血清和尿钙水平像肾功能一样,都须注意监护。钙传感受体突变所致常染色体显性甲状旁腺功能减退时,尤需注意防止对血钙减低的矫枉过正,因为这些病人可因尿钙增多而更易发生肾钙化和肾结石。伴有其他内分泌病的甲状旁腺功能减退,应给予适当激素替代疗法。

推荐阅读

Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. Physiol Rev, 2001, 81:239-297.

有关钙传感受体及其在细胞外液钙稳定中作用的详尽论述,包括家族性低钙尿性血钙增高及其他相关病变。

Ding C, Buckingham B, Levine MA. Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the trancription factor GCMB. J Clin Invest, 2001, 108:1215-1220.

报告由转录因子 GCMB 基因突变引起的家族性孤立性甲状旁腺功能减退，对其他遗传类型亦有讨论。

Jofre R, Gomez JM, Menarguez J, et al. Parathyroidectomy: Whom and When? Kidney Int Suppl, 2003, 85: 97 - 100.

复习长期透析病人甲状旁腺切除术的指征和时机。

Misof BM, Roschger P, Cosman F, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis. A paired study before and after treatment. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88: 1150 - 1156.

作者等以治疗前后对照资料，证明间歇性应用甲状旁腺激素能促使骨基质形成，髂嵴活检骨矿化密度增高。

Sidhu S, Neill AK, Russell CF. Long-term outcome of unilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism due to presumed solitary adenoma. World J Surg, 2003, 27: 339 - 342.

疑为孤立性腺瘤所致原发性甲状旁腺功能亢进时，扫描导向一侧探查手术，98%病例都能取得成功。

Simonds WF, James-Newton LA, Agarwal SK, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. Medicine, 2000, 81: 1 - 26.

36 个宗族中所见家族性孤立性甲状旁腺功能亢进的遗传基础和临床特征。

Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: Nationwide follow-up study of 1201 patients. World J Surg, 2003, 27: 3443 - 349.

作者对 1201 例的全国随访研究证明原发性甲状旁腺功能亢进病人手术与否，骨折发生风险并无不同。

Weinstein LS. The stimulatory G protein alpha-subunit gene: Mutations and imprinting lead to complex phenotypes. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 4622 - 4626.

讨论Ⅰa 和Ⅰb 型假性甲状旁腺功能减退的遗传基础。

Wellington K, Goa KL. Zoledronic acid: A review of its use in the management of bone metastases and hypercalcemia of malignancy. Drugs, 2003, 63: 417 - 437.

复习骨转移和癌性血钙增高的药物治疗，认为可能以唑来膦酸为首选。

（王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，于璐，朱美珍 校）

# 第261章
# 降钙素和甲状腺髓样癌

Leonard J. Deftos
Robert F. Gagel

甲状腺髓样癌是甲状腺分泌降钙素细胞的肿瘤。降钙素(calcitonin)为一32个氨基酸残基肽,哺乳动物主要由甲状腺C细胞分泌,亚哺乳动物(submammals)是由胚胎学上的终鳃腺(ultimobranchial gland)分泌。降钙素(CT)的主要生物学效应是,抑制破骨细胞,减少骨吸收。这种作用加上尿钙排出较少,即可使血钙浓度减低,最低点直接与骨更新相关,因此对正常成人可能只是使血钙轻度减低,而在骨吸收病态增长和骨生长时的生理性增长期间,血钙降低幅度将大为增加。降钙素的这一特性,使它成为吸收亢进性疾病(如Paget病)、骨质疏松和血钙增高等的有效治疗药物。有关降钙素的其他作用报道,尚未充分肯定。降钙素的促尿钙排出作用(calciuric effect),主要是在用达药物学剂量时出现的。对骨形成的刺激,可能是出于一种降钙素相关分子而非降钙素本身的作用。但降钙素的镇痛作用仍然受到很大关注,可能与该激素的神经内分泌特性有关。除了对骨的生理和治疗作用外,降钙素还是甲状腺髓样癌(MTC)的血清和肿瘤标志,也是2型多发性内分泌瘤(MEN)及其变异型(表261-1)的肿瘤信号(signal tumor)。

## 降钙素

### 生物化学

9种降钙素都是32个氨基酸残基结构,并有一共同的1,7氨基端二硫桥和羧基端脯氨酸。9个氨基端残基中,7个是所有降钙素分子共同的。分子其他部分的种间差异,使得亚哺乳类(终鳃动物)降钙素分子在哺乳动物中作用,比哺乳动物本身降钙素分子更为强烈,故鲑型降钙素即以其作用强烈而广泛用于人类的治疗。亚哺乳类降钙素的化学碱性较强,可能是它们作用增强的原因。与骨的其他肽激素甲状旁腺激素(PTH)不同,降钙素尚未发现有生物学活性的片段,似需以整个分子才能取得生物学效应。

### 分泌和生成

降钙素分泌的最重要调节来自外界钙环境。血钙浓度急性增加可使降钙素分泌增多,而血钙浓度急性下降则可使降钙素分泌减少。作用是由甲状腺C细胞表达的钙传感受体(calcium-sensing receptor)推动的。血钙慢性改变对降钙素分泌的影响,尚未尽悉。慢性血钙增高可能刺激降钙素产生,但这种代偿性反应可能程度有限。慢性血钙减低似能增加C细胞的储备。虽然其他因素也有促使降钙素分泌的报道,但只有五肽胃泌素(pentagastrin)及其相关肽能经常取得促分泌作用。不过五肽胃泌素须在高浓度时,才能促成降钙素分泌,因此不像有肠-C细胞的正常分泌通路存在。虽然如此,五肽胃泌素和钙仍不失为临床评估正常和恶性C细胞降钙素分泌情况的重要试剂,虽然前者尚未广泛使用。

**表261-1**

**2型多发性内分泌瘤(MEN 2)组成和由文献中平均数反映的发生率**

| 组成 | 2A型MEN (%) | 2B型MEN (%) |
|---|---|---|
| 甲状腺髓样癌 | 95 | 90 |
| 嗜铬细胞瘤 | 50 | 45 |
| 甲状旁腺功能亢进 | 25 | 罕见 |
| 黏膜神经瘤综合征 | — | 90 |
| 混合型 | | |
| 与1、2型MEN重合 | | |
| 伴有其他内分泌瘤 | | |
| 神经纤维瘤病 | | |
| Von Hippel-Lindau病 | | |

性激素和年龄对降钙素产生的影响,仍有争议。有一点已很明确:血中降钙素浓度男高于女,儿童高于成人。有些研究报告成人期间降钙素分泌下降,雌激素和睾酮能促使降钙素分泌。这些情况使人想到:老人特别是绝经后妇女骨质量下降,就是年龄和绝经相关性降钙素生成减少引起的,从而支持以降钙素治疗骨质疏松的做法,但引起这种骨病的激素改变,实际上比这更为复杂。

## 甲状腺髓样癌

甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma)是少见的甲状旁腺产生降钙素的C细胞肿瘤。哺乳类动物胚胎期,这些细胞由神经嵴向甲状腺和广泛性神经内分泌系统其他部位迁移;而在亚哺乳类动物,这些细胞则是自已形成另一器官,即终鳃腺(ultimobranchial gland)。C细胞来自神经嵴,可以说明它们何以能产生多种生物学活性物质,MTC常与其他神经内分泌肿瘤偕发,亦可由此得到解释。如MTC可以作为2型MEN的组成而出现,亦可为散发性。虽然早期报道强调它是散发性,但对肿瘤遗传性的关注不断增长,家族性病例的诊断已在增多。即使无家族史的看似散发病例,也有约6%发现有遗传基础。

### 病理

MTC病人的最常见体征是有肿物触及。肿物一般质硬,位于腺体中叶或上叶。MEN时肿瘤常为双侧性。瘤内还可发生钙化。由此产生的放射线征,亦甚典型,有助于临床诊断。同样,肿瘤中的淀粉样物也有助于组织学诊断。但由于MTC细胞排列形式各异,故细胞学诊断甚为不易。因此确诊MTC,只能以免疫组织学方法,从肿瘤中检出降钙素。甲状腺细针抽吸送检,能发现不正常的产降钙素细胞。MTC明显恶变前,先有C细胞增生,这在家族性肿瘤中表现尤为明显。但C细胞增生常甚隐匿,非光学显微镜所能窥悉,诊断需由降钙素的免疫组织学检查。MEN遗传学试验的推出,为MTC与其他甲状腺肿瘤的鉴别又提供了另一检查途径。

### 肿瘤表现

MTC的临床表现,一般是居侵袭性退行性甲状腺癌与低活性(indolent)甲状腺乳头状和滤泡状癌之间,常向局部淋巴结蔓延,转移可至肺和骨。所有或大部分细胞都能产生降钙素的MTC,比异质性更甚、瘤细胞并非都能产生降钙素的MTC,预后要好。即使是最富侵袭性的肿瘤,降钙素生成也常能作为这种甲状腺癌的特异标记。但也有少数病例,降钙素产生业已停止。转移性MTC的5年存活率约50%。诊断后生存时间,从数月到30年不等。2岁以下已有转移和50岁以上病变仍为局限性的病例,皆有报道。C细胞增生可见于小至2岁和大到45岁的病例。因此诊断后肿瘤可能迅速发展而于数月内死亡,亦可无何征象,继续生存数十年。这些人血清降钙素水平居高不下或缓渐增高。

## 多发性内分泌瘤(MEN)

(第244章)

除散发瘤外,MTC也能与其他内分泌瘤共同发生,成为多发性内分泌瘤(MEN)的组成部分,即2型MEN,以区别于1型MEN,后者是由甲状旁腺、胰腺和垂体等肿瘤构成的。2型MEN(Sipple综合征)为常染色体显性综合征,按其临床表现,可分为2A和2B两亚型(表261-2)。

### 临床表现

#### 嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)是2A和2B型MEN的组成部分,这类患者中双侧和多灶性嗜铬细胞瘤极为常见,发生率在70%以上,而散发性嗜铬细胞瘤时的两侧发生率一般不到10%,家族性嗜铬细胞瘤中也只20%~50%。其他遗传型双侧嗜铬细胞瘤有Von Hippel-Lindau病和孤立性遗传性嗜铬细胞瘤。嗜铬细胞瘤很少见于MEN 1。肾上腺髓质增生是MTC时嗜铬细胞瘤的前导。肾上腺髓质块增长,是由于髓质细胞的弥漫性或多灶性增生,主要发生在该腺的头和体部。此瘤的生化和临床表现可能都很隐匿,因此2型MEN时的嗜铬细胞瘤,诊断检查需下很大力气,包括适当检验和腹膜后影像检查等手段。对MEN 2中嗜铬细胞瘤30年来的常规筛查,已使其临床表现有了改变。很多造成猝死的大型嗜铬细胞

瘤,只见于过去未发现有 MEN 2 的少数病人,以及已知有 MEN 2 而疏于筛查的病人。更常见的情况则是从临床表现隐匿或儿茶酚胺/变肾上腺素(3-甲氧基肾上腺素)生成只有轻度改变的病人中鉴定出来的。早期诊断和适当治疗结合肾上腺素能阻滞的常规应用,已使此瘤的死亡和病情严重者甚为罕见。

### 甲状旁腺功能亢进

2A 型 MEN 时甲状旁腺功能亢进(hyperparathyroidism)比 2B 型 MEN 常见得多(还可见于 1 型 MEN)。因此甲状旁腺功能亢进的存在,即应想到 MEN 的可能。遗传性血钙增高的鉴别诊断须包括家族性血钙增高性尿钙减低(familial hypercalcemic hypocalciuria)、家族性甲状旁腺腺瘤-颌肿瘤综合征、家族性甲状旁腺增生、MEN 1 和 MEN 2A。甲状旁腺增生比腺瘤常见,这是所有甲状旁腺手术探查时必须注意的。甲状旁腺组织表达 *RET* 原癌基因(protooncogene),发生癌变的原因可能在此。

### 多发性黏膜神经瘤

中心性分布的神经瘤,是 2B 型 MEN 最常见组成成分。神经瘤最常见部位是口腔。口腔损害几乎都在生后 10 年内出现,有些病例甚至出生时即有。黏膜神经瘤还可见于眼睑、结膜和角膜。镜下神经瘤最突出的改变是神经增大,数量增多。肥大的神经纤维很易在裂隙灯下发现,有时甚至可由眼底镜直接窥悉。MEN 2A 病人中还已发现角膜神经肥大,但在此综合征中尚无黏膜神经瘤的报道。

胃肠道改变也是多发性黏膜神经瘤综合征的组成部分。其中以胃肠道神经节瘤病(ganglioneuromatosis)最为常见,一般见于小肠和大肠,但也可见于食管和胃。与其相关的神经改变常以吞咽困难、巨结肠、腹泻和便秘出现,也是儿童时期的最常见的表现。腹泻也可能是 MTC 产生的生物活性物质过多所致。在任何情况下,腹泻都是 MTC 的最常见症状。MTC 与 Hirschsprung 病的关系近来也已注意到。

### MARFAN 体型

有些 MEN 2B 病人,身材瘦长,四肢颀长而上、下身比例失调,肌肉发育不良。与此体型有关的其他病征可能还有脊柱背屈、漏斗胸(pectus excavatum)或鸡胸(pectus carinatum)、弓形足(pes cavus)和硬腭高拱(high-arched palate)等。但与真性 Marfan 综合征不同,因为这些患者没有主动脉弓异常、晶状体异位、同型半胱氨酸尿及脂多糖异常。

## 发病机制

### 遗传性 MTC
(家族性 MTC 和 MEN 2)

遗传连锁研究已把 MEN 2A 基因定位于着丝粒染色体 10 号位点,以后为相关临床综合征(表 261-1,261-2)鉴定到 *RET* 原癌基因突变。现已发现两大类突变(图 261-1)。该基因编码的酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor)胞外域中 6 个特定密码子(609,611,618,620,630,634),使保守性半胱氨酸改变为另一氨基酸。参照其他胞外域(extracellular domain)突变,可知密码子 634 突变可使受体二聚化和活化,而使 C 细胞转化(变形)(transfomation)。第二类突变是胞内域突变,最常见的部位是密码子 918(图 261-1)。这种编码改变使受体在不发生二聚化的情况下活化。其他胞内域突变发生在密码子 768,790,791,804,883,891 等处。从一个家族成员处鉴定到的突变,可以引导遗传诊断的途径。这些突变的相关临床综合征见图261-1。Ret信号系统组分突变

**表 261-2**

**2 型多发性内分泌瘤(MEN 2)**

| |
|---|
| **2A 型多发性内分泌瘤(MEN 2A)*** |
| 甲状腺髓样癌(MCT) |
| 嗜铬细胞瘤 |
| 甲状旁腺瘤 |
| **MEN 2A 变异型** |
| MEN 2A 并有皮肤淀粉样变性苔藓(MEN 2A/CLA) |
| MEN 2A 并有 Hirschsprung 病 |
| **家族性甲状腺髓样癌** |
| **2B 型多发性内分泌瘤(MEN 2B)** |
| 甲状腺髓样癌 |
| 嗜铬细胞瘤 |
| 甲状旁腺病(罕见) |
| Marfan 样体型 |
| 肠神经节瘤病及黏膜神经瘤 |

* Stipple 综合征。

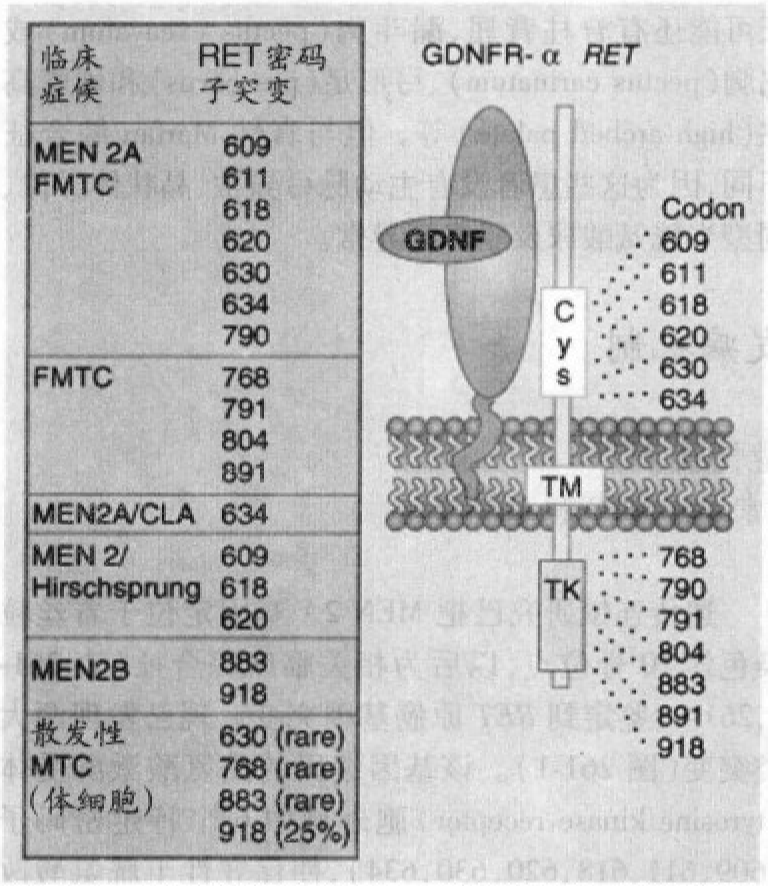



**图 261-1** *RET* 原癌基因(RET)/胶质细胞衍生性神经营养因子受体(GDNFR)-α 复合物。*RET* 原癌基因受体突变是 2A 型多发性内分泌腺瘤(MEN 2A)、家族性甲状腺髓样癌(FMTC)、MEN 2A/皮肤淀粉样变性苔藓(MEN 2A/CLA)、MEN 2 合并 Hirschsprung 病即 MEN 2B 的病因。受体富含半胱氨酸的胞外区(Cys)和胞内酪氨酸激酶域(TK)已确定为这些综合征的种系突变。从散发性 MTC 中,还发现 *RET* 原癌基因的体细胞突变。GDNF = 胶质细胞衍生性神经营养因子,它是 RET/GDNF 受体复合物的小肽配基。

(神经胶质细胞衍生性神经营养因子〈GDNF〉和 GD-NF-α 受体)尚未在 MTC 中鉴定到(图 261-1)。

家族性 MTC 时,最早鉴定到的与 *RET* 原癌基因突变有关的组织学改变是 C 细胞增生。*RET* 位点的另一遗传改变可能加速或更利于转化的发生。这些改变包括正常 *RET* 等位基因缺失或突变体 *RET* 基因扩增。特异性体细胞扩增机制有三体性 10(两个突变型 10 号染色体拷贝)或突变型 *RET* 基因串联重复(tandem duplication)。染色体 1p,3q,13q,22q 上正常基因拷贝缺失的存在,提示可能还有尚未鉴定到的基因与遗传性 MTC 的发展有关。

由于大多数家族性病例都能鉴定到 *RET* 突变,甚至看似散发性病例也是如此,因此必须严加筛查,除常规测试 RET 外显子 10,11,13,14,15,16 外,必要时还要对存在的 15 测序。临床医师还应注意这些检查都可能发生技术误差,因此应作好以一种以上实验落实诊断的准备。

## 似为散发性 MTC 中的种系突变

MTC 时 *RET* 原癌基因突变的发现,使得先证者(proband)以散发性 MTC 伪装出现的遗传性 MTC 也被揭示出来。约 6% 看似散发性 MTC 病例,种系 *RET* 突变证明实为家族性 MTC。虽然他们大多是过去未被鉴定的家族成员,但有些是新突变,最常见的是密码子 634。由此又发现了有可能发生 MTC 的其他家族成员。因此主张对一切看似散发性 MTC 的病人,都作 *RET* 原癌基因检查。

## 散发性 MTC 中的体细胞突变

*RET* 密码子 918 的体细胞突变(somatic mutation)(细胞生长和分化期间获得的非种系突变〈nongermline mutation〉),约见于 25% 散发性肿瘤患者(图 261-1),迹象显示:有些突变的 MTC,侵袭性更强,寿命也较短。现在还不清楚:密码子 918 突变的肿瘤,突变是始发异常,还是损害从恶性度较低向恶性度更高表型发展中获得的。

# 诊断

## 遗传测试

遗传测试用于鉴定有发生家族性 MTC 和 MEN 2 风险的个体(特别是儿童)。试材已能通过不同商业渠道获得(http://www.genetests.org)。一份末梢血样上,即能完成这些检查。特异性突变的存在和发生 MEN 2 或家族性 MTC 临床综合征趋势几乎是完全符合的。但遗传测试也能发生各种检验或取样错误。由于遗传检查已成为诊断遗传性 MTC 的金标准,甲状腺切除术亦须借此决定,因此应以不同末梢血样,最好是在不同实验室重复检查。如遗传测试 2 次以上皆为阴性结果,则将该人排除在进一步筛检之外,当无不妥。遗传测试对 MTC 的诊断和治疗,虽将产生重大影响,但对临床症候一般发生滞后的肾上腺髓质和甲状旁腺病的处理,不致有何影响。

# 降钙素

降钙素基因表达过度,是 MTC 的分子特征。这种过度表达使肿瘤产生降钙素增加,向血液释放的该

激素亦增多。因此MTC病人大多都有循环中降钙素浓度增高和肿瘤中该物质浓度增高,前者可由放射免疫法测得,后者由免疫组织学方法直接检出,或以原位杂交法(*in situ* hybridization)而由信使RNA(mRNA)表达增多显示。通常血中降钙素基础浓度即已增高至足以诊断肿瘤的程度。但在本病早期,降钙素基础浓度尚难与正常明显区分。此时如做降钙素分泌激发试验,即能发现异常C细胞的存在。家族性MTC病人的亲属,亦可以此试验追溯早期诊断,不过如前所述,MEN 2家族因有*RET*突变能被检出,因此降钙素试验大致已为遗传测试所取代。似为散发性病例亦应建议筛检,因为家族史未必可信。但是散发性MTC病人如*RET*试验阴性,则有遗传性MTC的概率是很低的,也许在0.1%左右。因此未必还需再作降钙素测试。

最常用的两种激发剂是钙剂和合成胃泌素同类物五肽胃泌素(美国尚无此药可用),单独或联合应用。多数肿瘤都会对此作出反应,而由降钙素分泌增多作出诊断。测定血液降钙素浓度,还可用于评估治疗效果,监测肿瘤复发。但需根据所用方法的特定参数作出解释。

## 治疗

### 手术

MEN 2的3种肿瘤,皆以手术治疗为上策。由于它们都是可能致命的,特别是嗜铬细胞瘤和MTC,而在早期则是有可能根治的,故须积极治疗。MEN 2中各种病变,应按各该肿瘤通常认可的方式进行治疗。但治疗顺序须遵从几项重要原则。成人的典型MEN 2A综合征,首先应治疗嗜铬细胞瘤(常为双侧性),因此瘤可能危及生命;再继以甲状腺和甲状旁腺病变的治疗,已被公认的手术方式有一侧或两侧肾上腺切除术,即由前、后或腹腔镜途径切除病腺,或作一侧保留皮质的肾上腺切除术(cortical sparing adrenalectomy),以保存肾上腺皮质功能。对极少数恶性嗜铬细胞瘤家族,应早年实施双侧肾上腺切除术。成人MTC常向局部淋巴结转移并能触及(>1 cm),应作全甲状腺切除术,分区解剖淋巴结,以提高肿瘤完全切除的概率。甲状旁腺功能亢进可做甲状旁腺次全切除术,或做甲状旁腺全切除术而以甲状旁腺组织移植于非优势侧前臂。

### 遗传测试和处理

在遗传性肿瘤中,遗传性MTC的特点是它属于发现一种遗传改变就能进行特异性处置的病变之列。而在其他遗传性恶性肿瘤如结肠癌和乳腺癌时,发现一项种系突变只是意味着要加强这方面的监护,而很少直接用于某一特异治疗上。

发现*RET*原癌基因突变,即表明患者有生之年的某时段发生MTC的概率在90%以上。对MEN 2A,积25年前瞻性筛查经验深知:在10来岁时做过全甲状腺切除术的儿童,现在85%以上都没有病变迹象。内分泌学家们从这条经验得到的共识是:大多数MEN 2A和*RET*种系突变(密码子611,618,620或634)的患儿,应在6岁前作全甲状腺切除术。其他较罕见突变(609,768,790,791,804,891)引起的MEN 2A或家族性MTC,侵袭性较小,很多有这类突变的家族,因MTC而致死亡或致重病的为数甚少。对这些家族来说,推迟到十多岁时或到有降钙素异常检出时再做甲状腺切除术可能是稳妥的。

值得注意的是:在以降钙素测试进行前瞻性筛查前,MEN 2A中MTC和遗传性MTC所致死亡是在四五十岁时发生的,只有现在才能得出早期处置有利的证据。当然要得出肯定结论,还要经过长时间的观察,但是早期甲状腺切除术并对嗜铬细胞瘤妥为处理,可使大多数遗传性MTC患者享有大致正常天年,很少有人死于MTC转移一事,已为越来越多的人深信不疑。

### MTC病人手术后降钙素持续测定

一期手术处理后,降钙素持续增高,是很使医生为难的问题。主要问题是:要不要再次手术,把颈部一切能发现的淋巴结完全切除(分区扫荡)。近来对病变持续存在的再手术方案,已积累到丰富经验。选择这些病例时,重要的是周密检查远处转移情况,即通过影像检查,把已有肝、骨、肺转移的病例排除在外。有人由腹腔镜直接窥查肝脏,或作选择性肝动、静脉插管,测定出肝静脉血中经五肽胃泌素激发的降钙素量,以排除肝转移。如无远处转移证据,则再次手术进行分区淋巴结切除可能是合适的。每5例精心挑选的病人中,约有1例可望在显微手术解剖后血清降钙素恢复正常(五肽胃泌素激发后无降钙素检出)。这样的手术干预对MTC相关发病率和死亡率

有何影响，虽尚未进行过长期随访研究，但由于除此之外尚无其他有效疗法，因此这样处置还是合理的。

## 推荐阅读


Brandi MI, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86:5658 - 5671.
MEN 1 型和 2 型诊断与治疗综述。

Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. J Intern Med, 2003, 253:616 - 626.
甲状腺髓样癌的手术治疗，强调能触及原发癌的病例，大多已有淋巴结转移，常为双侧性，故切除原发瘤及颈淋巴结皆甚重要。虽然如此，仍有半数以上病人复发，对此目前尚无很好治疗方法。

Clayman GL, el-Baradie TS. Medullary thyroid cancer. Otolaryngol Clin North Am, 2003, 36:91 - 105.
复习甲状腺髓样癌分子遗传学，重点讨论预后和治疗选项，包括多学科协作处置。

Deftos LJ, Sherman SI, Gagel RF. Multiglandular endocrine disorders. In Felig P, Frohman LA (eds). Endocrinology and Metabolism. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2001, pp 1353 - 1382.
专著：《内分泌学与代谢》第 4 版中，有关多内分泌腺病的论述，包括 MTC 及 MEN 2 等内容。

Diez JJ. Iglesias P. Somatostatin analogs in the treatment of medullary thyroid carcimoma. J Endocrinol Invest, 2002, 25:773 - 778.
本文指出生长抑素类似物治疗复发性甲状腺髓样癌无效。

Huang SC, Koch CA, Vortmeyer AO, et al. Duplication of the mutant RET allele in trisomy 10 or loss of the wild-type allele in multiple endocrine neoplasia type 2-associated pheochromocytoma. Cancer Res, 2000, 60:6223 - 6226.
本文介绍的观点是：野型即正常 RET 受体能抑制突变型受体的转化潜能。

Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET protooncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature, 1993, 363. 458 - 460.
MEN 2A 时 RET 原癌基因的种系突变，MEN 2A 遗传异常的鉴定。

Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. Br J Cancer, 2003, 88:1537 - 1542.
作者等对甲状腺髓样癌手术后内科影像检查正常而血清降钙素水平增高或不能检出的病例所作分析证明：术后降钙素增高、有肿瘤扩散征象的病例，预后不祥，由影像检查发现复发的风险很大。

Sanso GE, Domene HM, Garcia R, et al. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children. Cancer, 2002, 94:323 - 330.
极早期检出 RET 原癌基因突变是预防性甲状腺切除术治疗多发性内分泌瘤 2 型的关键。


(王贤才，郭聚甫 译；曾汉英，于璐，朱美珍 校)

# 第262章

# 肾性骨营养不良

Marid-Claude Monier-Faugere
Hartmut H. Mallache

肾性骨营养不良(renal osteodystrophy)是肾脏排泄和内分泌功能慢性衰竭所致代谢性骨病,包括多种矿质和骨代谢紊乱。

## 发生率和流行病学

骨的最早组织学改变,发生在肾小球滤过率轻度减低之后(肌酐清除率40~70 mL/min间)。终末期肾病(ESRD)患者几皆有组织学改变。美国ESRD发生率是每年79 102例(每年每百万人口中287例),病例数为304 083例(每百万人口中1105例)。

## 发生机制和组织病理学

### 发病因素

肾脏在保持人体矿质稳定和激素平衡上的关键作用,已被充分肯定。随着肾脏排泄功能的不断丧失,一般会先出现二价离子紊乱并继发甲状旁腺功能亢进。

#### 发生继发性甲状旁腺功能亢进的有关因素

晚期肾衰竭已发现多种能直接刺激甲状旁腺激素(PTH)分泌的因素,包括血钙减低、循环中骨化三醇(calcitriol)(维生素D活性代谢物)水平减低以及近来发现的高磷酸盐血症等。但是轻度慢性肾衰竭病人大多只是表现为血清PTH水平增高,而血清钙、磷及骨化三醇水平尚无改变。

#### 早期肾衰竭

早期肾衰竭的发生过程仍未尽悉,而是表现为终器官对维生素D的某些抵抗征象,如肠内钙吸收的轻度减低和口服骨化三醇时尿钙排出反应的改变等。骨化三醇是通过与维生素D受体结合而发挥作用的,从而与核DNA的特定序列即维生素D效应元件(response elements)相互作用,控制很多蛋白(包括PTH)的基因组合成。现知肾衰竭早期,激素-维生素D受体复合物与维生素D效应元件的结合即已减低,使得生理水平的骨化三醇对PTH合成的抑制作用削弱,故PTH生成过多。但是激素-维生素D受体复合物与维生素D效应元件结合障碍何以发生,此中确切机制仍未尽悉。虽然在大鼠实验研究中,已发现维生素D受体异二聚物配偶体(视黄酸X受体)的改变,但此机制在人类尚未到得证实。其他辅助性核因子、磷酸化异常、维生素D受体构象(conformation)改变以及DNA结合区化学改变等,都可能影响维生素D受体与骨化三醇的反应。

#### 晚期肾衰竭

肾单位缺失更重时,剩余功能性肾单位的磷酸盐负荷不断加重,使C1-α-羟化酶抑制,此酶作用是促使25-羟维生素D转化为其活性代谢物1,25-二羟维生素D(骨化三醇)。骨化三醇缺乏,使肠内钙吸收更为减少,故使血钙减低。晚期肾衰竭时的骨化三醇缺乏,伴有维生素D受体数量的减少,特别是甲状旁腺中的受体。由于骨化三醇能抑制前甲状旁腺激素原信使核糖核酸(pre-pro-PTH mRNA)的表达,减低循环中骨化三醇水平,并使ESRD病人维生素D受体数减少,故使PTH的合成和分泌增加。血中离子钙

水平减低，很快刺激 PTH 分泌，而钙浓度增高时则抑制之。离子钙与 PTH 对应关系为 S 形曲线。钙对甲状旁腺细胞的作用，与细胞内环磷酸腺苷（cAMP）的调节相关。低钙诱导的短期刺激，是由于储存的预成激素的释出和分泌 PTH 的细胞数增加。较长时间的血钙减低，是促使细胞内 PTH 降解，同时利用降解激素，动用二级储池。从血钙减低开始，数日至数周内，前 PTH 原 mRNA 表达即被激起。此作用是通过近来发现的负钙效应元件施加的，位于 PTH 基因上游侧翼区。钙则通过近来从细胞膜分离到的 G 蛋白耦联性钙传感受体（G protein-coupled calcium-sensing receptor）发挥作用。现知骨化三醇缺乏能抑制钙受体的表达，而应用骨化三醇则能激发之，提示维生素 D 活性代谢物对 PTH 生成还有另一调节机制。循环中骨化三醇减少，钙传感受体数量减低，至少可以在一定程度上说明接受透析的病人（调定点较高），何以甲状旁腺细胞对钙相对不敏感。

当肾小球滤过率降至正常 25% 以下时，血清磷含量开始增高。肾功能减至此水平，剩余肾单位增加尿磷排出能力已告枯竭。血清磷水平增高，使血清钙水平由于理化结合和 C1-α-羟化酶抑制而更为减低，从而使循环中骨化三醇水平减低更甚。此外，近来还从 ESRD 病人发现磷对甲状旁腺细胞有直接刺激作用，无需通过钙和骨化三醇。但磷对 PTH 分泌的直接作用机制，仍未完全明了。

以上所述各种机制，皆使 PTH 生成增多，甲状旁腺质量增加。甲状旁腺大小，是随透析持续时间而增加的，并与血清 PTH 水平平行。腺体增大，主要由于细胞的弥漫性增生。也可能发生单克隆性细胞生长，形成瘤样结节，维生素 D 和钙传感受体较少或无，并使甲状旁腺对骨化三醇和钙产生抵抗。

### 影响甲状旁腺激素生成的因素及其对骨的影响

其他系统性因素如 α-肾上腺素能激动剂、多巴胺、前列腺素 E、胰泌素和改变甲状旁腺细胞 cAMP 含量的磷酸二酯酶抑制剂等，皆可使 PTH 分泌增加。近来发现炎症性细胞因子白介素-8（IL-8）也能促使 PTH 分泌。镁在调节 PTH 分泌中的作用，也与钙相似，但不如钙强烈。此外，尿毒症时 PTH 在外周组织中的降解减少，循环中有大量 PTH 片段，从而使 PTH 对靶器官的作用延长。

透析和启用透析前的病人，骨和其他脏器（如甲状旁腺）中有铝聚集。铝在甲状旁腺的聚集，可使 PTH 分泌减少，抑制骨更新。铝还抑制肾和肠的 C1-α-羟化酶活性，而使骨化三醇水平减低。铝的来源包括透析用水中铝含量高、医生开予的含铝磷酸盐结合剂以及饮用水、婴儿食品和其他液体或固体食物中的铝等。

骨是 ESRD 病人酸产生过多的重要缓冲剂。现知代谢性酸中毒能促使骨吸收，抑制骨形成，从而造成骨的负平衡。

ESRD 病人处于性腺功能减低状态，有些人还接受糖皮质激素治疗，对骨代谢亦有影响。以长期透析维持的病人，β-微球蛋白滞留，并有细胞因子、生长因子、PTH 和维生素 D 受体改变，这些都与骨再建（bone remodeling）的调节有关，从而影响肾源性骨营养不良的组织学改变。

## 组织学表现

肾性骨营养不良是单一形式的骨病。由于不同致病因素作用大小不一，ESRD 病人的组织学表现亦不尽同。

### 甲状旁腺功能亢进突出的骨病

甲状旁腺激素过多，可使骨质更新明显加速。破骨细胞、成骨细胞和骨细胞大量出现（图 262-1）。成骨细胞功能失常，胶原生成紊乱，不但沉积在小梁面，还沉积在骨髓腔，从而造成小梁周围和骨髓纤维化。

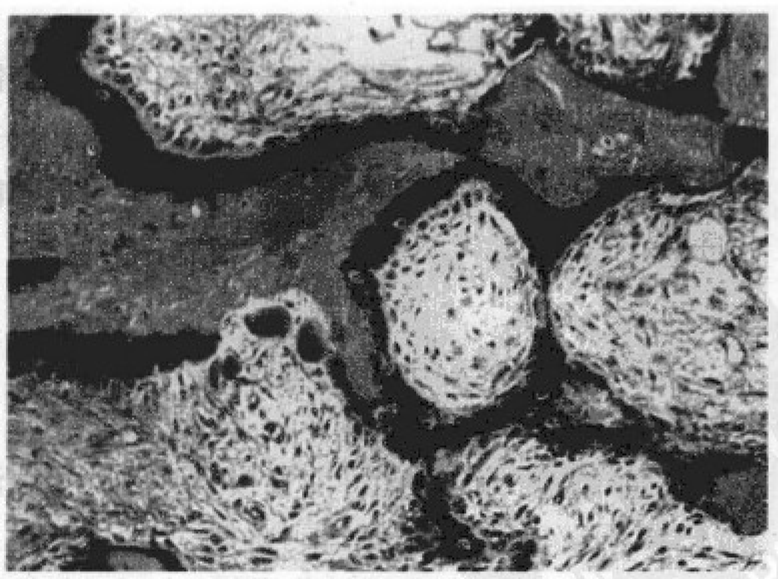


**图 262-1** 甲状旁腺功能亢进突出的骨病，小梁增多，披覆骨样接缝，有大量成骨细胞和破骨细胞，骨髓纤维化；髂骨未脱钙 3 μm 切面（亮视野显微镜检查；改良 Masson-Goldner 染色；原大 125 ×）

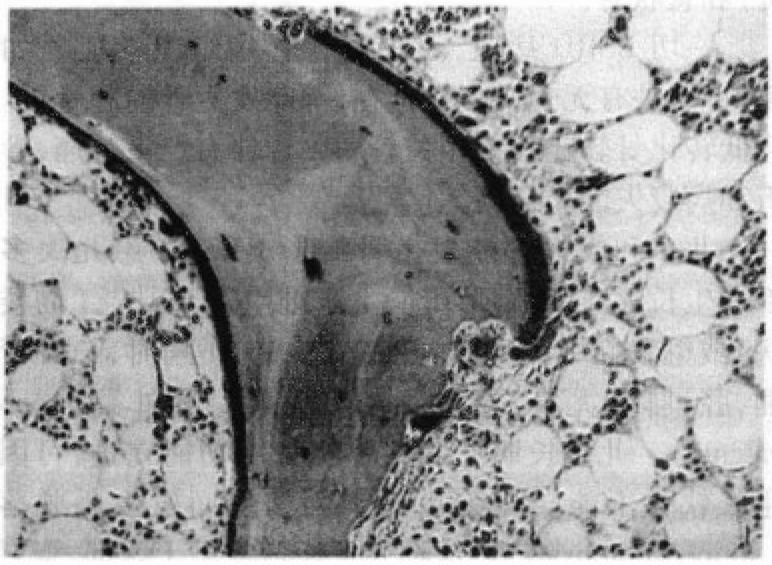


**图 262-2** 低转化性骨软化时，骨样组织聚集，骨样面与骨面之比增高，骨样接缝增宽，无成骨及破骨细胞活力；，髂骨未脱钙 3 μm 切片。（亮视野光学显微镜术；改良 Masson-Goldner 染色，原大 160 ×）

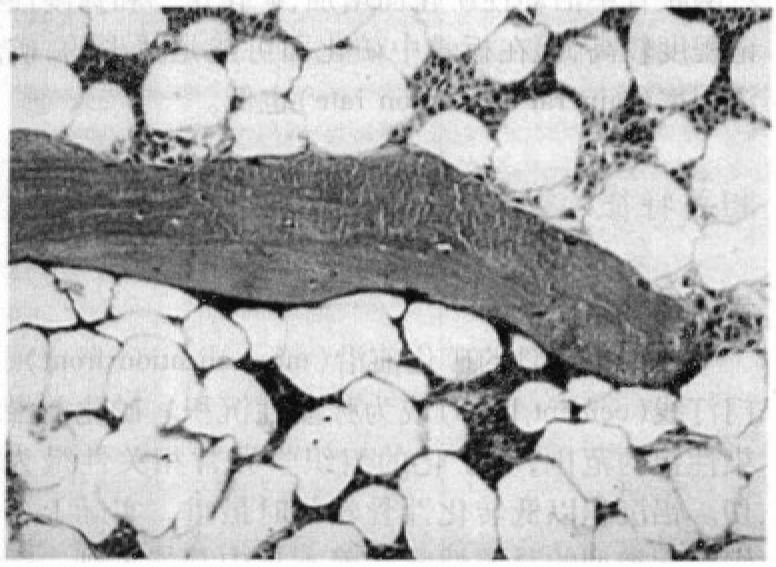


**图 262-4** 混合型尿毒症性骨营养不良。注意成骨细胞稀少，破骨细胞可见数个，轻度小梁周围纤维化。3μm 厚人髂骨未脱钙切片（亮视野光学显微镜术；改良 Masson-Goldner 染色；原大 125 ×）

骨的未矿化成分即骨样组织（类骨）（osteoid）增多，并常丧失其正常三维结构。偏振光下骨样接缝（osteoid seams）失去通常的双折光现象，代之以排列紊乱的网状骨样和骨组织，偏振光下为典型十字形。隔时四环素标记（time-spaced tetracycline markers）后，荧光镜下可见矿质沉积速率和矿化活跃部位皆增多。

## 低转化骨病

低转化性尿毒症性营养不良（low-turnover uremic osteodystrophy）是肾性骨营养不良的另一极端，组织学特征是骨转化大为减低，即由于活跃再建部位数量很少，导致骨吸收和骨形成抑制。骨小梁大多覆以内衬细胞，破骨和成骨细胞稀少。骨结构以板层结构为主。矿化面积大为减少。通常只能看到为数很少的单个四环素标记。根据导致成骨细胞数量和活性减低的发生过程，可将此型肾性骨营养不良分为两个亚型，即低转化性骨软化和动力缺乏性骨病。

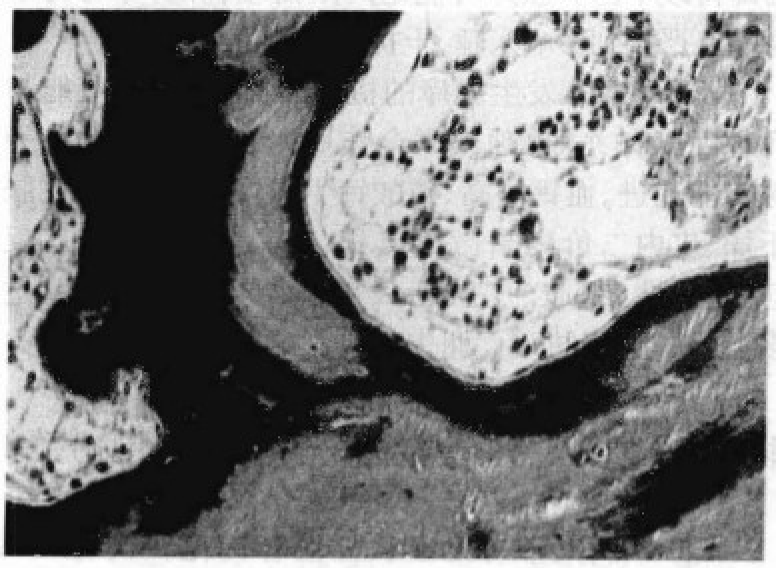


**图 262-3** 动力缺乏性骨病时，无骨样组织聚集，无成骨及破骨细胞；髂骨未脱钙 3μm 切片（亮视野光学显微镜术；改良 Masson-Goldner 染色；原大 125 ×）

低转化性骨软化（low-turnover osteomalacia）的特征是未矿化基质聚集，基质中矿化减低比胶原沉积抑制发生更早或更突出。未矿化骨在骨松质容积中占据很大一部分。板状骨样组织容积增加是由于骨样接缝增宽，覆盖小梁面的大部分（图 262-2）。小梁内偶见个别网状骨，为过去骨转化高的标记。如有破骨细胞，一般是在骨小梁中，或在小部分未被骨样组织覆盖的小梁面。

动力缺乏性尿毒症性骨病（adynamic uremic bone disease）时，矿化减低同时伴有骨形成的相应减低，骨样接缝和骨细胞稀少（图 263-3）。

## 混合性尿毒症性骨营养不良

混合性尿毒症性骨营养不良（mixed uremic osteodystrophy）主要是由于甲状旁腺功能亢进和矿化缺陷引起的，有时伴有骨形成的增加。这些改变在不同病人中可以不同程度出现，表现也不尽同，如异质性再建位点的增加等（图 262-4）。破骨细胞数常增加。由于含有大量细胞、网状骨样接缝和小梁周围纤维化的活性灶区，与活性程度较低的板骨部位共存，板状或网状骨样组织产生更多，骨样接缝正常或增厚。虽

然网状骨中活动性矿化面增加，矿化速率和弥漫性标记程度较高，但在板骨中矿化面可能是减少的，矿质沉积率(mineral apposition rate)也低。

### 相关特征

#### 骨内铝聚集

铝聚集于骨的矿化前沿(mineralization front)、水门汀线(cement lines)或为弥漫性沉积。矿化前沿可染性铝的范围，与矿化的组织学异常相关性最为密切。铝沉积以低转化性骨软化时最重。实际上各种组织学类型的肾源性骨营养不良中都能见到。铝负荷增加的病人，骨矿化和骨转化即进行性减低。清除铝可使这些改变恢复。

#### 骨质疏松和骨硬化

随着肾功能的不断丧失，骨松质容积增加而骨密质则在减少。长期透析病人骨容积的得失，决定于骨平衡：骨平衡为负时，骨松质和骨密质丧失，骨转化率高时，丧失更快。骨平衡为正时，可能见到骨硬化(osteosclerosis)，沉积的新骨中，成骨细胞活跃，超过骨吸收进程。但如骨转化慢，则正骨平衡将导致血钙增高，甚至发生骨外钙化(extraosseous calcification)。

## 临床表现

轻至中度肾功能障碍，很少引起症状。晚期肾衰竭病人则有症状发生。但在临床征象出现前，先有生化改变出现，应引起医生注意，即时采取措施，以防更重并发症的发生。症状一般都是隐匿发生的，进展缓慢而无特异性。ESRD 病人常会发生各种与骨和矿质代谢失常有关的症状。

### 骨痛、骨折和骨畸形

骨痛(bone pain)常较含糊、隐约而深在。疼痛为弥漫性，亦可局限于下背、髋、膝或小腿。承重和体位改变常使疼痛加剧。骨痛缓渐发展，终使病人完全陷于病废境地。ESRD 病人的骨痛一般不引起体征，但局部压痛可甚明显。有时疼痛可能在下肢某一关节突然发生，有如急性关节炎或关节周围炎，不能因热敷或按摩而缓解。胸部锐痛可能提示肋骨骨折。自发骨折或轻微外伤后骨折，亦可见于椎骨(挤压骨折)和管状骨。

一切 ESRD 病人，无论内在骨病组织学征象如何，特别是有无骨质疏松存在，都能发生骨痛和骨折。但低转化骨软化和铝相关骨病则皆伴有严重骨痛，骨折和病废失能率最高。

儿童和成人都能发生骨畸形。ESRD 患儿大多都有生长停滞，骨畸形可能由于维生素 D 缺乏(佝偻病)或继发性甲状旁腺功能亢进。佝偻病时，长骨弯曲，胫、腓骨尤甚，至青春期可见典型膝外翻(genu valgum)。儿童长期继发性甲状旁腺功能亢进，可因生长软骨不能转化为正规干骺松质而发生骺脱落(slipped epiphysis)。这种并发症最常见于髋部，青春期前明朗化，可致跛行，但一般皆无痛楚。尺、桡骨受累时，手向尺侧偏斜，并有局部肿胀。成人如有严重骨软化或骨质疏松，亦可出现骨畸形，如腰椎侧凸、胸椎后凸和肋骨骨折等。

### 肌病

透析病人中，近端肌软弱极为常见，特别是已有铝中毒、严重甲状旁腺功能亢进或骨软化时。起病常甚缓渐，主要累及下肢。近端肌病表现为从椅中难以起立和上楼困难，步行可呈典型鸭步(waddling gait)。

### 瘙痒

约 40% ~90% ESRD 病人都有瘙痒症状。患者可在进入透析前出现瘙痒，而在接受定期透析后消失。但更常见的情况是透析开始约 6 个月后出现瘙痒，此后即持续不已。瘙痒可能是局限而较轻的，亦可为全身性且严重到影响入睡，干扰病人的正常活动。

ESRD 病人发生瘙痒的机制，现仍未详。可能与几种因素有关(单独或联合作用)，如继发性甲状旁腺功能亢进、血钙增高、磷酸钙生成增多等，以及皮肤干燥、皮内二价离子微量沉积、末梢神经病、变态反应、过敏性、组胺、皮肤肥大细胞增生、维生素 A 过多、铁缺乏、脂肪酸代谢失常等影响。

### 软组织钙化、肿瘤钙质沉着和钙化防御

ESRD 病人常有无症状性血管钙化。软组织钙化可见于眼，表现为带状角膜病(band keratopathy)，或引起炎症反应，即发生在结膜的“红眼综合征”(red eye syndrome)。这些类型的钙化，一般皆与甲

状旁腺功能亢进或磷酸钙产生增多有关。钙沉积亦可见于肺,引起限制性肺疾病。沉积于心肌时,可致心律失常、环状钙化或心肌功能失常。软组织钙化大多由于继发甲状旁腺功能亢进,或为与此偕发的磷钙乘积增高。但在动力缺乏性骨病中,亦有记载。何以如此,可以这样解释,即严重甲状旁腺功能亢进时,钙和磷酸盐由骨释出增多;而动力缺乏性骨病时则是不能保持骨的正常矿质增积。

肿瘤钙质沉积,也是软组织钙化的一种,一般发生在关节周围组织。钙质沉积可增长至很大,干扰邻近关节和脏器功能。虽然此型钙化常伴有磷钙乘积(calcium phosphate product)增高,但其确切发生机制仍未尽悉。它也可能与某些尚未充分明了的体内因素有关。像软组织钙化一样,也见于严重甲状旁腺功能亢进和低转化性骨病时。

钙化防御(calciphylaxis)的特征是血管中层钙化,并由钙化引起皮肤紫蓝色疼痛性损害,发展为缺血性坏死。此症可伴有严重并发症,常致死亡。钙化防御可见于血清钙磷乘积增高和严重继发性甲状旁腺功能亢进时,但亦可见于血清磷酸盐及 PTH 水平正常或稍高的病人。钙化防御可能是多因素造成的,因为它与甲状旁腺功能亢进、钙磷乘积增高、类固醇治疗、维生素 D 治疗、铁负荷过重、铝中毒和 C 蛋白缺乏等都有联系。

### 透析痴呆

临床所见透析痴呆(dialysis dementia)是一种进行性神经异常,表现如构音困难、吞咽困难、记忆缺失、运用不能(失用)(apraxia)、缄默症(mutism)、反射性肌阵挛、做鬼脸(facial grimacing)、惊厥发作等,终致严重痴呆和死亡。此症一般皆与严重铝聚集有关。

## 诊断

确诊肾性骨营养不良的唯一可靠途径是骨活检,即在四环素双重标记和铝染色下作骨矿化组织学检查。如此可在同一骨标本上,精密测定骨形成、矿化、吸收、转化和铝沉积(如有)等水平。测得结果可用于治疗的指导。

如无骨活检,医生即需对骨转化水平,有无骨软化和骨铝中毒的可能性,作出估计。血清钙、磷和碱性磷酸酶水平的改变,虽能反映严重肾性骨营养不良,但单独用于骨转化及骨软化的提示则无何意义。严重甲状旁腺功能亢进及动力缺乏性骨病时,血钙皆可增高,特别是维生素 D 治疗时。高磷酸盐血症表明患者未遵嘱服用磷酸盐结合剂和骨磷释出过多继发严重甲状旁腺功能亢进。血清碱性磷酸酶水平增高常见于骨软化和甲状旁腺功能亢进突出时。

晚期骨有放射线异常病征出现,包括颅骨的侵蚀性皮质缺损(胡椒瓶样颅骨)、锁骨端骨质溶解和指骨末端侵蚀等。脊柱呈运动衫样,颅骨、肋骨、骨盆和管状骨干骺端毛玻璃样等,皆为晚期网状骨质改变。严重甲状旁腺功能亢进性骨病时,可能见到假囊肿或棕色瘤。放射线像上所见骨吸收增加征,也可能是反映过去的吸收性活动,并继之以骨样组织的聚集。由于骨样组织是透线的,故如伴有骨软化,X 线检查时即可失察。以透线性直线出现,支撑皮质而与骨长轴垂直的疏松区,诊断骨软化的敏感性较差,特异性亦低。

血清 PTH 水平更能反映骨转化情况,特别是以只检测完整激素的免疫放射法测定时。但是对血清 PTH 水平预测价值的精心评估证明:任何病人血清 PTH 水平在正常范围内或以下($<65$ pg/mL)时,骨转化率皆低;而以血透析或腹膜透析维持的病人,血清 PTH $>500$ pg/mL 时骨转化率增高,特异性分别为 100% 和 95.5%。但对血清 PTH 在 65 ~ 450 pg/mL 之间的大多数透析病人来说,骨转化率即难以作出准确评估。遗憾的是对大多数透析病人来说,也就是血清 PTH 在 65 ~ 500 pg/mL 范围时,骨转化如何难以预计。除血清 PTH 外,还已发现一些可使骨转化率减低的危险因素,包括腹膜透析,大量服用磷酸盐结合剂,糖尿病,高龄,透析液中钙含量高,大量维生素 D 治疗,既往甲状旁腺切除术等。但在具体病人中,危险因素、PTH 水平和骨转化率间不相呼应的情况亦不乏见,如此即应作骨活检。近来已推出专门测定 PTH(1 ~ 84)的新测定法,证明由“完整”PTH 测定法测得的不仅 PTH(1 ~ 84),还有 C-PTH 大片段,这些大片段对 PTH(1 ~ 84)的血清钙和骨转化作用有拮抗作用。据一组未发现有影响骨的现症表现亦未经药物治疗(维生素 D 或其他药物)的选择性 ESKD 病例队列研究,PTH(1 ~ 84)/C-PTH 片段之比,已被证明是反映骨转化的最佳指标。至于 PTH(1 ~ 84)/C-PTH片段比能否预测所有 ESKD 病人骨转化情况,则尚需深入研究。

无论骨转化及 PTH 水平如何,都可能发生铝聚集。虽然任何血清铝水平与骨中可染性铝程度有相

关性,但在铝相关性骨病的有、无间并无标志明确的阈值可言。为提高随机性血清铝水平的敏感性,已提出去铁胺(deferoxamine)输注试验。常规输注48小时后,血清铝水平 >200 μg/L,试验即为阳性。此举虽可使预测铝相关性骨病的敏感性提高,但特异性则大为减低。如去铁胺试验阳性且PTH水平 <200 pg/mL,则确诊铝相关性骨病几无疑义。但按此标准行事,敏感性亦大为减低,很多病人将为假阴性结果。

## 预防和治疗

治疗性干预应在骨病尚未达很晚期进行,即不迟于透析开始。控制血磷和血钙水平,使之不致偏离正常水平,可以防止继发性甲状旁腺功能亢进。

### 控制血清磷和钙

由于区室化的分隔作用(compartmentalization)和细胞内间隙中磷外出缓慢,现在还没有一种透析方法能有效清除磷,透析排磷每周约为3 g。因此ESRD病人应限制膳食中磷的摄入。但由于含蛋白食品大多都有磷酸盐,因此要保持膳食中适量蛋白摄入,控制磷摄入不能不受到限制。按现行标准,透析病人的蛋白摄入量至少1.2 g/(kg·d)(血透析)和1.3 g/(kg·d)(腹膜透析),如此每日至少会有磷1 g摄入。因此多数病人皆需另予磷结合剂。当前所用磷结合剂是碳酸钙和醋酸钙。随餐服用,并按食量酌为调整,最为有效。柠檬酸钙则不宜用,因能促使肠内铝的吸收。含铝的磷酸盐结合剂虽比钙盐更为有效,亦不可用,因有导致铝相关性骨病的风险。但对严重高磷酸盐血症患者,含钙的磷酸盐结合剂已证明难以收效,除钙盐外,亦可短期酌用小剂量含铝的磷酸盐结合剂。近来有不含钙的磷酸盐结合剂盐酸磷能解(sevelamer hydrochloride;Renagel)推出,亦可备选。此药对冠状动脉和主动脉钙化发展的影响比含钙结合剂小。

控制血磷及维生素D治疗,可以矫治慢性肾衰竭时的血钙减低。如尚不足以收效,或病人已有症状,可在两次进餐间服用钙盐。

### 维生素D及其代谢物的应用

为慢性肾衰竭病人补充所失激素骨化三醇的做法已被肯定。骨化三醇治疗,能有效抑制继发性甲状旁腺功能亢进。中度甲状旁腺功能亢进有时伴有矿化缺陷的病例,每日口服骨化三醇(每日"Rocaltrol" 0.25~2.0 μg)常能使血清PTH水平减低,骨转化率下降,矿化情况改善。开始宜用小量,2周后如血清钙水平未见增长(至少0.5 mg/dL),可按每日0.25 μg幅度增量。此举可能诱导血钙增高,但减少钙盐口服量或减低透析液中钙含量,当可防止。不过有时虽经如此处置,血钙增高仍持续存在。另一备用疗法是脉冲式口服("Racaltrol")或静脉注射("Calcijex")骨化三醇每周2~3次,剂量可用到3 μg。两种给药方法皆能收效,但如骨内已有可染铝沉积,或甲状旁腺发生单克隆性生长转化,而对骨化三醇失去反应,则收效率亦将大为减低。新近推出的疗效相当于骨化三醇而血钙增高作用较小的维生素D同类物,现正研究中。如19-去甲-1-α-25-二羟维生素$D_2$("Zemplar")就是近来推出的一种血钙增高作用较小的维生素D同类物,用于控制继发性甲状旁腺功能亢进。但其对骨的作用目前尚无所知。

为防止严重骨软化,应排除母本维生素D即25(OH)-维生素D缺乏,如含量甚低,应予矫治。

### 甲状旁腺切除术

虽经治疗,有些病人仍有明显甲状旁腺功能亢进,可能需作甲状旁腺切除。甲状旁腺切除术的适应证是:(1)虽已停用维生素D,并对透析液中钙浓度做过调整,血钙仍持续增高;(2)虽已对膳食提出严格要求并已遵照执行,高磷酸盐血症仍持续存在,磷酸钙产生仍多;(3)进行性、显症性软组织钙化及骨转化率增高(包括钙化防御);(4)严重进行性、显症性甲状旁腺功能亢进,需迅速减低PTH而维生素D脉冲疗法业已失败;(5)顽固性瘙痒。甲状旁腺切除术前,须有严重甲状旁腺功能亢进的组织学证据而无铝聚集征象。

最常用的手术疗法是甲状旁腺次全切除术和甲状旁腺完全切除加甲状旁腺自体移植。但次全切除有腺组织切除不足、剩余组织再发功能亢进的可能,而需在颈部再次探查,此时由于瘢痕组织的形成,操作将甚困难。如将剩余腺体以金属夹或缝线作好标志,将使再次探查易于进行。甲状旁腺完全切除并在前臂作甲状旁腺自体移植,必要时对剩余甲状旁腺组织的探查则十分容易。但移植细胞有进入静脉循环和向前臂肌肉迁徙的报道。两种手术方式,成功率皆系于手术者的操作技巧和经验。

进行甲状旁腺切除术的病人,应作周密随访和处置。对手术后血钙过低应有充分估计,并予钙剂口服或静注矫治。应用骨化三醇可使大量应用钙盐的必要性减少,但可能干扰移植腺体的摄取功能。合理的作法是甲状旁腺切除前,每次透析结束时,静脉注射骨化三醇,2~3次后,继以所需最低剂量的骨化三醇口服。

## 铝的清除

任何可使血浆铝水平减低,而在骨与细胞外液间形成跨膜浓度梯度的治疗措施,皆能促使铝离骨入血。但铝80%皆与蛋白结合,故能被超滤的铝,只占总铝量的20%。通过正常更新清除骨中铝,极为缓慢,完全清除骨铝,需经多年。但应用螯合剂去铁胺(deferoxamine;Desferal)①,可使铝的清除大为加速。去铁胺增加铝与该物的结合,以利将其由透析清除。剂量似以5 mg/kg为宜,每周1~3次,以2小时缓慢静脉输注。去铁胺相对安全,但眼并发症如白内障、色觉改变、夜盲、盲点等,亦偶有报道。去铁胺治疗期间,还可因本品的扩血管作用而发生低血压反应。输注快和应用低钙透析液,皆可引起低血压。所幸这种情况改变一般都很易恢复,但也有些病例发生心绞痛。恶心、呕吐和神经肌肉兴奋性改变一般皆为暂时性。去铁胺治疗与感染的关系,尚有争议。虽然在去铁胺治疗期间,有过很多菌血症和毛真菌病(mucormycosis)的病例报道,但大量研究并未证实去铁胺能使透析病人发生菌血症的风险增加。去铁胺治疗与毛真菌病的可能联系虽属罕见,却不失为一极其严重的并发症。因此在开始长期去铁胺治疗前,铝负荷过重的情况必须证实无误。

## 动力缺乏性骨病的治疗

如果动力缺乏性骨病不是骨铝中毒引起的,应采取适当措施,使PTH和骨转化不致遭受过度抑制,这些措施如:停止维生素D治疗,减少含钙的磷酸盐结合剂及透析液中钙含量。目前对动力缺乏性骨病尚无特异疗法,故须重视预防,防止与此症有关的发病率和血钙增高风险。

---

①注意:去铁胺虽已被美国食品与药品管理局(FDA)批准用于螯合,但系用于对铁而非铝的清除。

——译者

## 推荐阅读

Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. J Bone Miner Res, 2002, 17:2094-2105.
肾性骨营养不良的综述,强调有效治疗正在增多,正确应用当能减少与此相关的发病率和常见问题。

Ho LT, Sprague SM. Percutaneous bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy. Semin Nephrol, 2002, 22:268-275.
肾性骨营养不良虽有多种生化标志,但确诊仍赖经皮骨活检,特别是拟做甲状腺切除术时。

Horl WH. Renal osteodystrophy: Role of calcimimetics. Am J Kidney Dis, 2003, 41(3 Suppl 1): S104-S107.
正以拟钙剂抑制甲状旁腺分泌的血钙水平正常的慢性肾衰竭病人,可能需用活性维生素D以利肠内钙的吸收。

Monier-Faugere M-C, Geng Z, Mawad H, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH(1-84)/large C-PTH fragment ratio in ESRD. Kidney Int, 2001, 60:1460-1468.
有关PTH(1-84)/C-PTH片段比值评估透析病人骨更新的新信息。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,于璐,朱美珍 校)

# 第 263 章

# PAGET 骨病(畸形性骨炎)

John A. Kanis

## 定义

Paget 骨病即畸形性骨炎(osteitis deformans),为骨代谢的局灶性紊乱,骨再建各环节(吸收、形成和矿化)皆异常增加。骨形成增加导致胶原组织紊乱,使骨发生增大和畸形。

## 病因

病因不明。由于从受累破骨细胞中,发现副黏病毒科(Paramyxoviridae)的病毒核壳(nucleocapsids),因而提出破骨细胞病毒感染的设想。但这种发现并非特异性,亦可见于其他骨更新(骨转化)的罕见病变时,如致密性骨发育不全(pycnodysostosis)和某些骨硬化(osteopetrosis)患者(第 258 章)。约 10% 病例有阳性家族史,提示显性易感方式,在美国它与 HLA Dqwl 抗原有弱相关性(英国为 A9 及 B15)。TNFRSF11B 基因缺失的纯合子似能发生一种幼年型 Paget 病。

## 发病率和流行病学

Paget 病是仅次于骨质疏松而居第二位的常见骨病。在英国此病最为常见,55 岁以上群体中约达 5%,男女发病大致相等。显症性病变发生率随年龄增长而增加。但在显症性病变中,发生新损害的证据很少,提示中年早期程式发生率(modal incidence)甚高,此后即迅速减低,但在起病和放射线征或临床症候出现之间的潜伏期长短不一。

本病除在英国最常见外,在澳大利亚、新西兰、南非和美国某些地区亦甚常见,这些地区过去英国移民甚多,但当地土著居民的发生率比移民为低。而在北欧国家、中东阿拉伯国家、中国和日本以及澳洲土著居民中,此病极为罕见。法国、德国、意大利和西班牙等国发病率居中。有证据提示 Paget 病的发生率正在下降。

## 病理生理和组织病理学

本病的特征是骨表面代谢活力增强。正常情况下,骨再建约占骨表面的 10% ~15%,而在本病损害部位,可能增长 5 ~10 倍。破骨细胞增大,数量增多,细胞核可多到上百个。破骨细胞功能虽减低,但因数量增多,仍使骨吸收增加,形成锯齿形侵蚀性腔隙,以后即为造骨细胞所据有。骨组织学检查可见由不规则黏合线(水门汀线)构成的斑片状。形成的新骨常为网状而非板状,结构上亦欠密实,占据的空间也较多。矿化率虽仍正常,但由于还有大量骨质尚在矿化中,因此骨面披覆的未矿化骨样组织增多。骨髓纤维化和血管增生也是常见的特征。

再建活动遍及全皮质,使其多孔性(porosity)更为增加,也使骨密质和骨松质的区别更为模糊。由于骨形成和骨吸收失去平衡,故可发生骨质稀少或骨硬化。

## 临床表现

本病累及范围不一,可能只限一骨,但以多处受累较多,一般皆为非对称性分布。最常见部位是骨盆、腰椎和股骨,75% 病例这些部位都有一处以上受累。

95% 以上 Paget 病患者皆无症状。最常见的情况是骨痛、骨畸形和骨折(表 263-1)。除骨折外,起病皆甚隐匿,30% 病例都在起病 10 年以后始获诊断。

**表 263-1**

PAGET 病的临床特征和并发症

| 常见 | 罕见 |
|---|---|
| 骨痛——变形性、关节性 | 心血管病 |
| 骨折——长骨,椎体 | 脑神经损害(Ⅷ除外) |
| 神经性——耳聋 | 脑干和小脑损害 |
| 骨增大和畸形 | 固定性血钙增高 |
| | 髓外造血 |
| **不常见** | 硬膜外血肿 |
| 疼痛——骨裂(裂隙骨折) | |
| 脊神经综合征 | **意义不定** |
| 固定或骨折所致尿钙增多 | 痛风 |
| 手术时骨出血 | 假痛风 |
| 骨外(主动脉)钙化 | 血管样紊乱 |
| 骨肉瘤及其他骨肿瘤 | 甲状旁腺功能亢进 |
| | 尿路结石 |

由 Kanis JA: Pathophysiology and Treatment of Paget's Disease of Bone, 2nd ed. London, Martin Dunitz, 1998.

Paget 病时的骨痛,与关节炎所致疼痛甚难区别,特别是发生在髋和脊椎时。约 1/5 病例以畸形为始发症状。骨明显增大,特别是肢体,亦可见于颅和面骨。骨增大对神经并发症的发生影响甚大,与关节病的关系则不很肯定。长骨最常见的畸形是弯曲,股骨为侧弯,胫骨多为前弯。

骨裂(裂隙骨折)(fissure fracture)发生率,在已有弯曲畸形者中明显增多。骨裂可能有症状,并可出现在完全骨折之前,但很多病人可能只有隐痛,特别是支重时,局部亦可伴有压痛。长骨完全骨折以股骨最为常见,其次是胫骨和前臂,长骨病理骨折,90% 皆在这些部位。常发生在轻微外伤后,与骨质疏松时不同,股骨骨折较少发生在股骨颈,一般是在转子下或累及骨干。

神经并发症常见,也是比较严重的临床问题。扁颅底(platybasia)即可引起各种神经症候。脑神经病还可引起耳聋、眩晕和耳鸣。脊柱综合征以 Paget 病累及胸椎时较为常见,一般伴有椎 骨增大,椎管直径减小,脊髓或脊神经根受压。血管丰厚的 Paget 骨损害,亦可剥夺神经组织的血液供养。

心排出量可能增加,骨受累广泛(>30%)的病例,可致高排出量性心力衰竭。Paget 骨病发生肉瘤,虽属罕见,但却是此病的严重并发症,50 岁以上群体中肉瘤,多出于此。骨盆和股骨是常见部位,其次是肱、面、颅诸骨。还可能发生良性和恶性巨细胞瘤。病程久远的 Paget 病患者,如有新发疼痛,又非细微骨折所致,即应高度疑及此症。其他症候如发生大质块及病理骨折等。

## 实验室检查

### 放射线征

溶骨性活动早期有时可由 X 线片上清晰见到,颅骨为局限性骨质疏松区,长骨为 V 形推进前沿。2 期混合性表现为溶骨和硬化斑,这是最常见的放射线征。3 期以骨硬化为主(图 263-1)。骨皮质增厚,长骨增大(图 263-2)。皮质内吸收导致皮髓交界处丧失,小梁影像加重。综合以上各项改变,实际上即可作出诊断,很少需作骨活检。一般患者约有 6 处损害,即约 14% 骨受累。有症状病人中,约 10% ~20% 是单个骨受累。闪烁摄影一般比放射线检查敏感,但也有约 2% ~3% 放射线像上明显可见的损害,闪烁摄影时摄取未见增多(所谓"燃尽"Paget 病〈burnt-out Paget's disease〉)。

骨盆是最常见受累部位,约 2/3 病例有骨盆受累迹象。髋关节面常变窄。多数病人都显示为关节腔的内侧或向心性狭窄,而变性骨关节炎(degenerative osteoarthritis)的狭窄则多发生在上方。CT 亦有助于脊柱痛的病因和骨肉瘤的检查。

### 生化表现

虽然骨更新加速,但细胞外钙含量几仍保持正常。长期固定及骨折则可使尿钙增多,发生血钙增高的较少。测定骨受累程度,最常用的是血清碱性磷酸

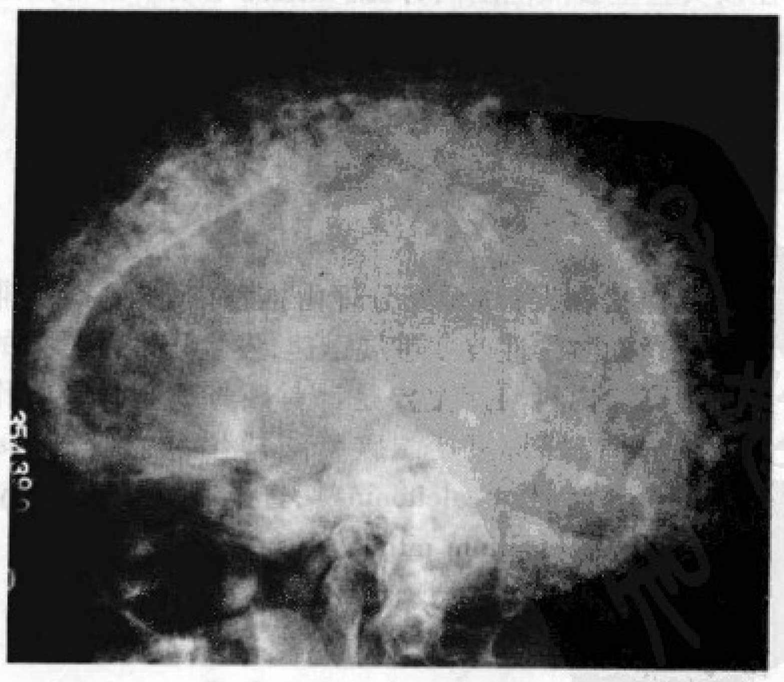


**图 263-1** 颅骨受累晚期,整个穹隆影像皆明显增厚,可见溶骨区和斑片状新骨形成,构成棉絮状改变。




**图 263-2** 股骨远端的系列平片(有日期标示)。左,注意 Paget 骨病与正常骨区别(箭头),溶骨前沿,患处骨直径扩张。二碳膦酸盐治疗后(中)又能见到吸收区。治疗后复发(右)可见新溶骨区(粗箭头),吸收前沿向前推进。(由 Kanis JA. Pathophysiology and Treatment of Paget's disease of bone. 2nd ed. London:Martin Dunitz,1998.)

酶活力(此酶部分来自成骨细胞)。测定骨吸收增多,可作尿中羟脯氨酸(hydroxyproline)排出测定,Paget 病时此物主要来自骨胶原的破坏。测定尿中吡啶啉交联(pyridinoline cross-links),敏感性和特异性更高。未治病例血清碱性磷酸酶活 力和尿中羟脯氨酸排出量关系密切,二者又都与病变程度相关。有症状的 Paget 病患者中,约 10% 碱性磷酸酶测得结果仍在该实验室参照范围内,羟脯氨酸测定结果正常范围的病例数,比这还高。

## 治疗

无症状病人,尚无充分理由推荐内科治疗,除非下肢长骨的溶骨性改变进展迅速,发生病理性骨折的风险很高。内科治疗主要是针对破骨细胞骨吸收作用的特异抑制剂,包括二碳膦酸盐化合物(bisphosphonates)、降钙素(calcitonins)、普卡霉素(mithramycin)和硝酸镓(gallium nitrate)等。

### 降钙素

已有多种降钙素可供选用,最常用的是人工合成的鲑降钙素(salcatonin),可用于皮下注射,50~100 U,每日或隔日 1 次。有几个欧洲国家鲑降钙素已有鼻喷雾剂型供应。经过治疗,骨吸收很快即可减少,可由尿中羟脯氨酸减少监测到,数周后,血清碱性磷酸酶活力亦见减低。这些参数平均可比治疗前减低 40%~50%。治疗还可收到骨痛缓解、溶骨性损害愈合、心排出量减低、神经症候减轻等效验。耳聋虽难恢复,但能制止发展。

治疗一旦停止,病情又可恢复活动,因此如需长期控制,必须无限期应用降钙素。但对骨痛,治疗停

**表 263-2**

**二碳膦酸盐治疗 PAGET 病**

| 药物 | 给药途径 | 剂量(mg/d) | 疗程 |
|---|---|---|---|
| 阿仑膦酸 | 口服 | 40 | 6 月 |
| 氯膦酸* | 口服 | 1600 | 3~6 月 |
| | 静脉注射 | 300 | 5 日 |
| 依替膦酸 | 口服 | 400 | 6 月 |
| 帕米膦酸 | 静脉注射 | 30~60† | 3 日 |
| 利塞膦酸 | 口服 | 30 | 2 月 |
| 替鲁膦酸* | 口服 | 400 | 3 月 |

* 截至本书出版,尚未获得美国食品与药品监督局(FDA)批准。

† 批准的剂量较小,研究者应用的剂量较大。

阿仑膦酸 = alendronate;氯膦酸 = clodronate;依替膦酸 = etidronate;帕米膦酸 = pamidronate;利塞膦酸 = risedronate;替鲁膦酸 = tiludronate。

——译者

止后，仍可保持缓解多月甚至多年，故可作间歇治疗。脱逸现象(escape phenomenon)是指虽然持续治疗甚至增加剂量，仍未能保持生化效验。这种获得性抵抗(aquired resistance)似与产生鲑降钙素抗体有关，故更换降钙素，仍可恢复生化效验。降钙素尚无严重副作用报道，但暂时性恶心或潮红，可见于约1/3病例，约5%～10%病例不能耐受长期治疗。

## 二碳膦酸盐

二碳膦酸盐类化合物是焦磷酸盐同类物，吸附于羟磷灰石(hydroxyapatite)，特别是在骨吸收处。像降钙素一样，治疗的早期效应是使骨吸收减少，以后骨形成随之减少，这可由碱性磷酸酶的改变反映出来。但与降钙素不同，二碳膦酸盐治疗停止后，作用尚可持续多月或数年，故已大致取代降钙素而广泛用于临床(表263-2)。羟乙膦酸(依替膦酸)(etidronate)作用与降钙素相当，剂量更大时，可能影响骨矿化。其他二碳膦酸盐类对病情活动性、症状和放射线征的作用，都比降钙素和依替膦酸更为完善(图263-2)。其他尚未正式获准的治疗药物有普卡霉素、硝酸镓以及钙与噻嗪类利尿剂联合治疗等。

## 手术处理

尽管已有有效药物能使骨内血流减少，从而为支持性移植物提供比较正常的环境，但仍常进行择期手术(elective surgery)。除骨折外，最常见的手术指征是髋关节病。对髋痛和某些脊神经综合征，药物治疗可使手术得以免除。切骨术(osteotomy)对畸形处置和有畸形存在时骨裂所致骨痛有一定作用。

## 预后

Paget病的疼痛，药物治疗几皆能收效。但要区分Paget病的疼痛和同时存在的骨关节病所致疼痛及畸形所致疼痛，可能不易。髋痛如未能为镇痛剂或特异治疗所控制，首选置换性关节成形术(replacement arthroplasty)。

长期治疗能使板骨形成恢复，应用降钙素和更新二碳膦酸盐类药物治疗的病例，骨放射线征更为正常。总的说来，生化控制程度与临床改善似高度相关，故由生化监测病情活动性意义甚大。长期二碳膦酸盐类治疗后，骨增大和畸形皆有减轻报告。有效药物治疗能使缓慢进展的脊神经症候获得改善。远期效果与手术相当，而无手术的相关死亡率。药物治疗时神经症候改善速度，常比由骨再建可能收到的效验更快，这是得益于软组织肿胀的减轻和血流再配置所致。

尚无可靠证据证明药物疗法能使骨裂的自然历程发生明显改变。骨裂可无痛楚，有时发生疼痛和完全骨折。有限经验提示切骨术后，这些病人的骨痛可获减轻。长骨的病理骨折一般愈合良好，但连接迟延(delayed union)和不连(non-union)发生率比常人为高。发生骨折也为矫治畸形提供了机遇，无论是姑息还是以手术方式进行处理。长期治疗可使病理骨折的发生减少，但这点尚未为长期前瞻性研究所证实。

骨肉瘤病人预后极差，尚无迹象表明内科治疗能改变其自然病程。实际上，放疗、化疗及手术治疗除对症效果外，有何切实意义，亦未肯定。

## 推荐阅读

Doyle T, Gunn J, Anderson G, et al. Paget's disease in New Zealand: Evidence for declining prevalence. Bone, 2002, 31: 616－619.

过去20年来新西兰Paget病发生率下降，提示环境是此症发生的重要决定因素。

Selby PL, Davie MW, Ralston SH, et al, for the Tooth Society of Great Britain; National Association for the Relief of Paget's Disease. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. Bone, 2002, 31: 366－373.

Paget骨病治疗原则。

Whitehouse RW. Paget's disease of bone. Semin Musculoskelet Radiol, 2002, 6: 313－322.

Paget骨病的放射线诊断。

Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, et al. Osteoprotegrin deficiency and juvenile Paget's disease. N Engl J Med, 2002, 347: 175－184.

纯合子TNFRSF11B缺乏所致幼年性Paget骨病时的护骨蛋白缺乏。

(王贤才，郭秉甫 译；曾汉英，于璐，余益吾 校)

# 第 264 章
# 骨坏死、骨硬化、骨肥厚及其他骨病

Michael P. Whyte

## 骨坏死

**骨坏死**（osteonecrosis）（骨无菌性或缺血性坏死）即骨梗死，可无症状，或为自限性不适，亦可发生关节下疼痛性塌陷而致关节破坏。

### 病因

很多情况都可发生骨坏死（表 264-1）。成人最常见的病因是酗酒和长期糖皮质激素治疗，二者皆为剂量相关性效应。

### 发病机制

骨梗死（skeletal infarction）可能由于血管破坏（如关节脱位、骨折）和阻塞（如血栓栓塞、镰状细胞病、脂肪栓塞、沉箱病），有人认为还可能是局部脂肪组织扩张的压迫所致（如酗酒、糖皮质激素治疗、糖尿病）。梗死当时未必有症状，数周后骨修复期间始因死骨吸收发生病理性骨折而有症状发生。有些部位（常在关节下）更易发生骨坏死，但亦因外伤和非外伤性以及儿童和成人而不尽相同。**骨软骨病**（osteochondrosis）是指骨化中心坏死，表示此病的人名术语（eponyms）在 50 条以上。儿童发生骨软骨病的易感性及其发生机制，所知甚少。但无论年龄如何，股骨头都是梗死易发部位。非外伤性骨坏死亦常累及股骨髁、胫骨远端、肱骨头和距骨等处。

### 临床表现

骨塌陷即可迅速发生疼痛。慢性关节痛是由于坏死组织剥脱和关节破坏。

### 诊断

磁共振成像（MRI）所见骨髓水肿，是早期发现骨坏死的敏感征象。骨闪烁摄影能发现骨重建，有时伴有骨折。病变较后期，放射线像首先是发现斑片性骨质减少区和反映骨修复的骨硬化。软骨下线状透亮区（新月征）系骨塌陷所致。

### 治疗

患肢应不再承重。有些部位需作环钻（trephine）减压。关节切开取除碎屑、换位切骨术（transpositional osteotomy）、关节成形术、关节置换术等，可能亦有必要。

## 骨硬化、骨肥厚

放射线象上骨密度增加，可见于很多情况。骨发育不良、代谢紊乱和其他很多病变都能引起骨质量的广泛或局灶性增加（表 264-2）。骨生长、成形（modeling）和再建（remodeling）（更新，turnover）失常，皆可成为病因。**骨硬化**（osteosclerosis）是指骨小梁（骨松质）增厚。**骨肥厚**（hyperostosis）则为皮质骨（骨密质）增宽。骨松质、密质或二者俱增，皆可使骨密度增加。

### 骨硬化

肿瘤性、血液性和代谢性病变都更易在骨松质中引起硬化性改变，因为此处有骨髓存在，骨质再建也比骨皮质快。

**表264-1**

**骨和软骨缺血性坏死的病因**[1]

| | |
|---|---|
| 内分泌/代谢性病因 | 气压异常情况(如沉箱病) |
| 酗酒 | HIV感染 |
| 糖皮质激素治疗 | 胶原-血管病 |
| Cushing病 | 辐射 |
| 糖尿病 | 胰腺炎 |
| 高尿酸血症 | 器官移植 |
| 骨软化 | 血透析 |
| 血脂过高 | 烧伤 |
| 贮存病(如Gaucher病) | 血管内凝血 |
| 血红蛋白病(如镰状细胞病) | 特发性,家族性 |
| 外伤(如脱位,骨折) | |

[1]原书此表分两大类,"内分泌/代谢性病因"为一类,"贮存病"为另一类,包括"血红蛋白病"以下各条,似不妥,故改如上。——译者。

## 骨纤维发育不全

骨纤维发育不全(fibrogenesis imperfecta ossium)为一罕见散发性病变,特征为广泛性骨质缺乏,但因其余骨松质粗糙,使其被列入骨质增生性病变。

### 病因和发病机制

病因不详。骨膜下骨形成及非骨组织中胶原合成似皆正常。

### 临床表现

顽固性骨病一般于中年或更后发生,起病缓渐,此后即迅速加重,以致虚弱不起,活动困难。自发性骨折为一突出并发症。体检可见骨压痛明显。

### 诊断

放射线检查只有颅骨幸无改变。最初只是骨质稀少,骨松质稍显异常。以后的改变提示骨软化。皮髓交界处模糊,因为骨密质已为异常的海绵状骨质所取代。广泛性骨质稀少可使剩余松质骨变得粗糙,混合性溶骨和硬化区则致密如渔网形。

血清碱性磷酸酶活性增加。

### 组织病理学改变

骨损害即局限性骨软化,不同区域轻重相差悬殊。病区偏振光显微镜检查可见胶原纤丝无双折光性,电镜可见纤丝甚细,随机布列。

**表264-2**

**骨质量增加的病因**

**发育不良**
- 中心性骨硬化合并外胚叶发育不良
- 颅骨骨干发育不全
- 颅骨干骺端发育不全
- 骨发育不全性硬化
- 骨内膜性骨肥厚
- Von Buchem病
- 硬化性骨病
- 额骨干骺端发育不全
- 婴儿性骨皮质肥厚(Caffey病)
- Lenz-Majewski综合征
- 肢骨纹状肥大
- 干骺端发育不全(Pyle病)
- 混合性硬化性骨营养不良
- 眼牙骨发育不全
- Melnick和Needles骨发育不全
- 骨膨胀合并高磷酸酶血症(外层骨增生)
- 条纹状骨病
- 骨硬化症
- 全身脆性骨硬化
- 进行性骨干发育不全(Engelmann病)
- 致密性骨发育不全

**代谢性**
- 碳酸酐酶Ⅱ缺乏
- 氟中毒
- 重金属中毒
- 丙型肝炎相关性骨硬化
- 维生素A、D过多症
- 甲状旁腺功能亢进/减退/假性减退
- 低磷酸盐血症性佝偻病/骨软化
- 乳碱综合征
- 肾源性骨营养不良

**其他**
- 中轴性骨软化
- 骨纤维发育不全
- 骨质量增高及腭圆枕(腭隆凸)
- 电离辐射
- 淋巴瘤
- 肥大细胞病
- 多发性骨髓瘤
- 骨髓纤维化
- 骨髓炎
- 骨坏死
- Paget病
- 结节病
- 骨转移
- 结节性硬化

由Whyte MP. Skeletal disorders characterized by osteosclerosis or hyperostosis. In Avioli LV, Krane SM (eds). Metabolic Bone Disease. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 1998.

# 骨肥厚

## 进行性骨干发育不良
(CAMURATI-ENGELMANN 病)

此症(progressive diaphyseal dysplasia)可见于任何种族,以常染色体显性方式遗传,表型不一。新骨形成逐渐包围长骨干的骨内外膜面,严重时,中轴骨亦可发生硬化。

### 病因和发生机制

为转化生长因子β(transforming growth factor β)编码的基因突变使其功能受到影响。成骨细胞分化可能也有异常。

### 临床表现

儿童时期跛行或为宽步、鸭步,可能误诊为肌营养不良。病情严重者体型特殊:头大,前额突出,眼球突出,肢体细瘦,皮下脂肪稀少或肌肉瘦弱,骨增厚而有压痛。还可能发生脑神经麻痹和颅内压增高。有些病人肝脾大,有 Raynaud 现象和提示血管炎的其他症候。但青春期后,症状可能缓解。

### 诊断

由于骨膜内外新骨形成,主要长骨干出现不规则肥厚。最常受累的是股骨和腓骨。最后干骺端亦可受累。起病年龄、进展快慢和病情轻重不一。临床表现、放射线征和骨扫描所见一般皆甚一致。骨常规生化参数和矿质代谢一般正常,但血清碱性磷酸酶活性、尿羟脯氨酸水平和血沉等可能增高。组织病理学检查可见新形成的网状骨走向成熟并掺入骨密质中。肌肉电镜检查可见肌病性改变和血管异常。

### 治疗

糖皮质激素治疗(一般为隔日小量服用泼尼松)可使骨痛减轻,骨组织学征像正常。二碳膦酸盐类(bisphosphonates)有时也有帮助。

## 骨内膜肥厚

骨内膜肥厚(endosteal hyperostosis)为常染色体隐性遗传病,主要有两型:骨硬化和 von Buchem 病。

### 病因和发生机制

骨硬化和 von Buchem 病都已标定在染色体 17q12-q21。骨硬化是一种称为 SOST 的基因突变所致。von Buchem 病则是下游缺失。骨改变似为成骨细胞活动增强,而破骨细胞功能未能相应提高,以代偿骨形成的增多所致。

### 临床表现

骨硬化(骨皮质肥厚及并指)主要见于南非黑人。另在荷兰血统人中亦常见。男女受累殆约相等。患者从儿童时期起,即显身高体肥,颌呈方形,并因脑神经受困而发生耳聋和面神经麻痹。颅内压增高和头痛可能反映颅腔变小,可使患者预期寿命缩短。von Buchem 病患儿,青春期颌骨进行性无症状性增大,但下颌前突(prognathism)不明显。患者可无症状,亦可从婴儿起即有症状,因而屡发面神经瘫、耳聋及视神经萎缩。长骨亦有压痛,但无骨质脆弱。

### 诊断

骨硬化者儿童早年除有骨性并指(bony syndactyly)外,骨放射线征正常。并指畸形常见,以第2、3指受累最多。进行性骨增厚使颅骨增宽,形成颌突。长骨皮质肥厚。骨盆、椎弓根、肋骨及其他管状骨可变致密。计算机体层摄影(CT)可见小骨融合,内耳道和蜗小管变窄。von Buchem 病时,骨内均匀增厚,骨干皮质增宽,髓管变窄。骨成形仍正常。骨硬化可累及颅底、面骨、椎骨、骨盆和肋骨等处。

血清碱性磷酸酶活性可因骨形成增多而增高。

### 治疗

孔道狭窄可做手术解压,以缓解脑神经麻痹。

## 厚皮性骨膜病

厚皮性骨膜病(pachydermoperiostosis)(原发或特发性肥大性骨关节病)为常染色体显性遗传病,特征为杵状指(趾)、多汗及皮肤增厚(面部尤甚)、肢体远端骨膜新骨形成突出。也有以常染色体隐性方式遗传的。不是所有病人都有以上三大主征。

### 病因和发生机制

遗传缺陷不明。有谓病初循环中当有某种因素作用于血管,引起充血而使软组织发生改变,以后血流量仍减少;但此说尚有争议。

### 临床表现

男子病情似较妇女为重,黑人比白人常见。症状常在青春期发生,此后10年中更为加剧,以后即趋静止。关节痛和疲劳常见。外周和中轴骨皆可发生僵硬,活动受限。手足远端杵变和进行性缓渐增大,形如爪状。皮肤改变如增厚、沟纹、凹陷、多油等,头皮和面部尤甚。

### 放射线征

骨膜炎使胫、腓、尺、桡等骨远端变粗。杵变明显,肢端骨质溶解(acroosteolysis)。老年人可苦于关节强硬(手足尤甚)。骨膜增生活跃,质地不规整,常累及骺部,而继发性肥大性骨关节病(secondary hypertrophic osteoarthropathy)(肺源性或其他)则是引起平和而波动性骨膜反应。骨扫描二者都可在长骨边缘发现对称性、弥漫性规则性摄取,即"双条"征("double stripe" sign),小腿尤甚。

### 治疗

非类固醇抗炎药(NSAID)治疗疼痛性滑膜渗出有效。挛缩及骨硬化性损害所致神经血管受压可能需手术干预。

## 骨硬化及骨肥厚

### 骨硬化症

骨硬化症(osteopetrosis)(大理石状骨病,marble bone disease)临床有两种主要类型,即常染色体隐性和常染色体显性两型,前者即"恶性"型,如不治疗,患儿将在婴儿期或儿童早期夭亡;后者为"良性"型,症状甚少或无。其他常染色体隐性型病情中度,可有神经元贮存病、死产或肾小管性酸中毒及碳酸酐酶Ⅱ同工酶缺乏所致脑钙化。近来还有二碳膦酸盐诱发骨硬化症的报道。

### 病因和发生机制

对破骨细胞活力有重要影响的氯化物通道编码基因缺陷,引起常染色体显性骨硬化症。此基因或为空泡质子泵(vacuolar proton pump)编码的基因改变也能引起恶性病变。碳酸酐酶Ⅱ缺乏是由于为该酶编码的基因突变灭活所致。

组织病理学研究证明:一切真实类型的骨硬化症,破骨细胞作用缺乏皆甚明显。一期骨松质(软骨内造骨期间钙化性软骨沉积)始终偏离生长板,为本病的标志性改变。骨膜内骨吸收缺陷,影响骨髓腔的形成。骨重塑(remodeling)静止导致骨质脆弱,则是由于骨单位(osteons)连接减少,未成熟(网状)骨转变为成熟(密质)骨迟延。骨硬化症的动物模型提示:少数情况下,有些病人的病变可能远在骨髓微环境,影响到破骨细胞前体的生长和分化,也可能近在骨组织本身,抗拒降解。神经元贮存病(蜡样脂褐质,ceroid lipofuscin)可能是反映一种溶酶体缺陷。骨吸收所需超氧化物生成不足也可能成为致病因素。但破骨细胞内病毒样包涵体意义尚难肯定。

### 临床表现

恶性骨硬化症婴儿期即可因乳突和鼻副窦发育不良而以"鼻塞"出现。颅孔小可致视、动眼和面神经麻痹。生长停滞、出牙滞后和骨折常见。脾功能亢进和复发性感染、皮肤淤紫和出血等,则是骨髓萎缩的反映。身材矮小、头大、前额隆起、眼球震颤、肝脾大和膝外翻等,都是典型体征。未治患儿常于10岁内死于出血、肺炎、严重贫血或脓毒症。良性骨硬化症偶致骨折、面瘫、耳聋、下颌骨髓炎、视力障碍、身心发育滞后、腕管综合征或骨关节炎。碳酸酐酶Ⅱ缺乏可致生长停滞、骨折、发育滞后、弱智和身材矮小等。儿童时期大脑钙化,但骨再建缺陷和骨硬化性改变亦可自行矫治。近端和远端肾小管性酸中毒皆有报道。

### 诊断

广泛性骨密度增加是本病的放射线特征。严重时长骨再建缺陷可致"Erlenmeyer 烧瓶"样畸形(图

264-1)。干骺端和骨盆常见致密和透线带交替。颅骨常增厚而致密,颅底尤甚,鼻副窦和乳突窦含气不足。侧位片椎骨可见"骨内骨"("套骨")征,或终板硬化而呈"运动衫"形。骨闪烁摄影能发现骨折和骨髓炎。MRI 能监测骨髓移植反应,因为移植成功骨髓信号即可恢复正常。

血清酸性磷酸酶和肌酸激酶(脑同工酶)水平失常(似来自破骨细胞)。恶性骨硬化症时,除血钙增高和继发性甲状旁腺功能亢进、血清骨化三醇浓度增高外,还可伴有类似佝偻病的放射线征。良性骨硬化症时,反映矿质平衡的生化指标常无显著改变,但血清甲状旁腺激素水平可能增高。

### 治疗

由于骨硬化症的病因、发病机制和预后不一,故正



**图 264-1** 骨硬化症。股骨远端前后位放射线像可见干骺端增宽,出现典型的致密与透线交替的明灭条带。(由 Whyte MP, Murphy WA. Osteopetrosis and other sclerosing bone disorders. In Avioli LV, Krane SM 〈eds〉. Metabolic Bone Disease. 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders,1990.)

确分类至关紧要。为此可能要仔细评 估病情进展情况,分析家族史。恶性骨硬化症患儿,有些已从 HLA 相同的骨髓移植获得功能正常的破骨细胞而受益匪浅。低钙食谱虽已应用,但可因血钙减低和佝偻病而受到限制。骨化三醇(1,25-二羟维生素 D)巨量口服同时限制膳食中钙摄入(以防尿钙增多/血钙增高),或应用人干扰素-γ(促使超氧化物生成),都能成功刺激破骨细胞活性。泼尼松及低钙、高磷酸盐食谱亦可收效。糖皮质激素治疗能稳定全血细胞减少和肝脾大。高压氧有助于骨髓炎的治疗。视神经和面神经手术解压,可能有益。但放射线及超声检查的出生前早期诊断尚未成功。突变分析对某些受累家族有用。

## 致密性骨发育不全

法国印象派画家 Henri de Toulouse-Lautrec (1864—1901)据说曾苦于致密性骨发育不全(pycnodysostosis)。有关本病的记录,大多来自欧洲和美国,但此病在日本似特别多见。

### 病因和发病机制

本病是为组织蛋白酶 K(cathepsin K)编码的基因缺陷所致,属常染色体隐性遗传。胶原降解和骨更新率皆有减低的报道。软骨细胞和造骨细胞内还有异常包涵体发现。

### 临床表现

婴儿和儿童早年的典型表现是身材矮小而颅骨相对甚大,前额和枕部隆起,眼球突出,巩膜发蓝,鹰钩鼻,面颏皆小,下颌角钝,硬腭高拱(high-arched palate),牙错殆,乳牙滞留,颅缝未闭,手指短,并因指端溶骨或指骨末节发育不良而杵变,手小而呈方形。因反复骨折而致膝外翻(knock-knee)畸形。约 10% 患者有智障。成人高度在 4 英尺 3 英寸至 4 英尺 11 英寸(约 1.3 ~ 1.5 米)。由于屡发呼吸道感染和下颌过小(micrognathia)上呼吸道慢性阻塞所致右心衰竭,患者预期寿命常缩短。

### 实验室检查

骨硬化症是普遍性的,儿童时期即已出现,以后

随着年龄的增长而加重。骨成形缺陷虽不致有,但长骨似因髓管狭窄而使皮质变厚。锁骨细薄,外段发育不良,颅盖和颅底硬化,眶嵴致密,有缝间骨(wormian bones)出现。血清钙及无机磷酸盐水平和碱性磷酸酶活力一般正常。贫血则不致有。

### 治疗

尚无有效药物治疗。长骨骨折一般皆能满意愈合。长骨内固定则因质地坚硬而至为棘手。拔牙亦非易事。下颌骨髓炎可能需予抗生素、手术及高压氧治疗。

## 丙型肝炎相关性骨硬化

感染丙肝病毒者,偶见肢体疼痛与压痛。放射线检查可见骨质量因硬化和肥厚性改变而增加。骨形成增加可以胰岛素样生长因子系统紊乱解释。有些病人可受惠于降钙素和二碳膦酸盐治疗。

# 局灶性骨硬化、骨肥厚

## 全身脆性骨硬化

全身脆性骨硬化("点状骨"〈"spotted bones"〉)为一放射线珍稀病种,常染色体显性遗传,外显率甚高。骨损害并无症状,诊断失误可能与一些严重病变混淆,包括转移瘤等。有些病人有结缔组织痣即**播散性豆状皮肤纤维变性**(dermatofibrosis lenticularis disseminata)或 Buschke-Ollendorff 综合征。

### 放射线征

跗、腕、盆骨松质部及管状骨干骺区,可见无数圆或卵圆形小硬化灶。

## 条纹状骨病

条纹状骨病(osteopathia striata)是常染色体显性遗传的珍稀病种,特征为长骨干骺区和髂骨出现线状条纹。临床重要综合征为线条状骨病及颅骨硬化或局灶性皮肤发育不良(Goltz 综合征)。Goltz 综合征为 X 连锁隐性遗传病,受累男子出现广泛性皮肤线状发育不良区和肢体的不同骨缺陷。

## 肢骨纹状肥大

肢骨纹状肥大(melorheostosis)引起的改变像是烛油流注,遗传规律尚未明确。解剖分布提示为节段性胚胎缺陷。

### 临床表现

通常为单肢受累,双侧病变一般亦非对称性。受累骨被覆皮肤改变也不少见(如线状硬皮病样改变及多毛症)。骨肥厚出现前,常先有软组织改变。一般于儿童时期开始出现症状,主要为疼痛和僵硬。关节可能挛缩、变形。由于软组织挛缩和骨骺提前愈合,致使两下肢长短不一。骨骼改变似以儿童时期发展最快。至成年期疼痛虽极常见,但纹状肥大是否逐渐蔓延则不一定。

### 放射线征

高度致密的离心性骨膜和骨内不规则肥厚,累及单个骨骼或周邻数骨。下肢最常受累。婴儿和儿童期以骨内肥厚为主,成年期则为骨膜新骨形成。还可发生异位骨形成,特别是附近关节。

### 治疗

手术矫治挛缩不易,术后畸形仍常复发。

## 混合性硬化性骨营养不良

本病(mixed sclerosing-bone dystrophy)为散发性,特征是全身脆性骨硬化、条纹状骨病、肢骨纹状肥大、颅骨硬化及其他骨缺陷征等并见于一人。患者可能具有与骨硬化或骨肥厚有关病变的症候,如颅骨硬化时的神经麻痹,肢骨纹状肥大时的骨痛等。

# 其他骨病

## 纤维性结构不良

本病(fibrous dysplasia)为散发性发育性病变,特

征为骨内发生膨胀性纤维性损害。10 岁前常为多骨性病变，单骨性病变则始于青春期或成年早期。McCune-Albright 综合征是指多骨性纤维性结构不良、咖啡奶斑(*cadé au lait* spots)(图 264-2)和内分泌功能亢进而言。

## 病因和发病机制

纤维性结构不良和 McCune-Albright 综合征的病因，是基因活化突变的体细胞镶嵌引起的，该基因是为受体 α 亚单位/腺苷酸环化酶耦联 G 蛋白编码的。成骨不全是由于间充质细胞不能完全分化为造骨细胞。内分泌病变一般是靶器官功能亢进所致。

## 临床表现

单骨纤维性结构不良比多骨型病变常见。颅骨和长骨最常受累。骨损害可使骨变形，发生骨折，有时还可使神经受困。肉瘤性变性罕见(发生率 < 1%)，一般是发生在面骨或股骨内，并以多骨型病变时发生较多。妊娠可使过去静止的损害再度活化。



**图 264-2** McCune-Albright 综合征。注意有色素沉着的咖啡牛奶斑，边缘粗糙不整("缅因海岸"状)。(由 Whyte MP. Metabolic and dysplastic disorders. In Coe FL, Favus MJ ⟨eds⟩. Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York: Raven Press, 1992.)

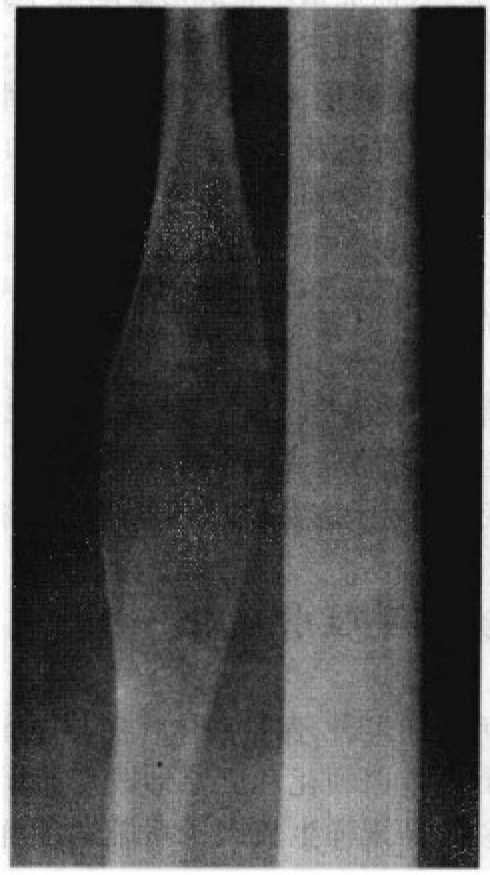


**图 264-3** 纤维性结构不良。注意腓骨干中部典型毛玻璃样膨胀性损害所致骨皮质菲薄。(由 Whyte MP: Fibrous dysplasia. In Favus MJ ⟨ed⟩: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Press, 1996.)

McCune-Albright 综合征对女孩常引起假性性早熟(pseudoprecocious puberty)，其次是使男孩发生假性性早熟，另如甲状腺毒症、Cushing 病、肢端肥大、高泌乳素血症(hyperprolactinemia)、甲状旁腺功能亢进等，亦有记载。有些病人可因获得性肾性磷酸盐流失而发生低磷酸盐血症性佝偻病或骨软化。

## 放射线征

长骨损害见于干骺或骨骺。一般境界明显，骨皮质菲薄而呈毛玻璃样(图 264-3)。有时缺陷为分叶性和小梁的透线区。

## 治疗

轻型病变时，骨损害可无膨胀性。重型病例骨损害可见发展，并有新损害出现。虽无自动愈合，但病理骨折一般仍愈合良好。应力性骨折(stress fracture)则可能很难发现和治疗。颅骨受累时，神经受压可能需求助于手术。McCune-Albright 综合征时，芳香性抑制剂睾内酯(testolactone)有助于女孩假性

性早熟的控制。静脉输注二碳膦酸盐帕米膦酯(pamidronate),有些病人亦可受惠。

## 遗传性多发性外生骨疣

本病(hereditary multiple exostoses)相对常见,为常染色体显性遗传,外显度高,表现为不规则骨赘生物自扩张性干骺处突出。有些家族的基因缺陷已被发现。从生长板长出的骨软骨性骨疣,在直线生长(linear growth)停止前,一直都在增长。这些损害不一定都与母骨脱离。结构亦无明显不同,外为皮质,内为松质。病废主要是由于直线生长挤占横向发展,致使下肢不等长引起的。神经、脊髓和血管系统受压也偶见。对增长迅速的骨疣,特别是成年期发生的,应警惕肉瘤样变性的可能(见于0.5% ~2%病例)。

## 内生软骨瘤病

(软骨发育不良,OLLIER病)

本病(enchondromatosis)为散发性,特征是骨密质内有来自生长板的软骨性质块。儿童时期起病,出现局部肿胀并干扰骨的直线增长。至青春期软骨质块不再扩张,可能代之以成熟骨质。放射线像上扁骨的内生软骨瘤可见透线软骨,管状骨则在干骺端,中心常有钙化斑点。内生软骨瘤病与多发性血管瘤偕发时(Maffucci综合征),约15%病例的内生软骨瘤或血管瘤发生恶变。

## 软骨发育不全

软骨营养不良(chondrodystrophies)是软骨生长性病变,患者以此而致身材不均衡性矮小。其中软骨发育不全(achondroplasia)是最常见的。病因是为3型成纤维细胞生长因子受体编码的基因缺陷。约80%病例都是这种常染色体显性缺陷的新突变,发生率随父母年龄的增长而增加。由于肢体软骨钙化失常,使管状骨变短。但软骨颅(chondrocranium)的膜性骨化未受干扰,故颅骨穹隆仍正常,而颅底及枕骨大孔则变小。腰椎前凸大为加剧,椎管从上到下都变窄。这种改变可从放射线像上椎弓间距的缩小看出。患者头大,前额凸出,面中部(midface)发育不良。躯干长度相对正常,而肢体则显示根部短(rhizomelic shortening),手呈三叉状(trident configuration)。长骨因宽度仍较正常而似甚粗大。令人惊异的是软骨发育不全时,生长板尚无明显改变,软骨细胞亦显示正常。并发症有脑积水和脑干、脊髓或神经根受压。椎间盘或骨赘对狭小椎管的轻微侵占,亦可造成神经病变。软骨发育不全虽有以上诸多问题,但病人仍能保持良好健康状态,并有正常寿命。

## 推荐阅读

Hernigou P, Bachir D, Galacteros F. The natural history of symptomatic osteonecrosis in adults with sickle-cell disease. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85-A: 500 - 504.

镰状细胞病成人显症性骨坏死一旦发生,多数病例都会迅速恶化,因疼痛顽固而需手术。

Lieberman JR, Berry DJ, Mont MA, et al. Osteonecrosis of the hip: Management in the 21st century. Instr Course Lect, 2003, 52: 337 - 335.

髋骨坏死的21世纪治疗内容包括减压,骨移植(血管重建或不重建),关节成形术等。

Mader R. Clinical manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the cervical spine. Semin Arthritis Rheum, 2002, 32: 130 - 135.

颈椎的弥漫性特发性骨增生症常以咽、喉和食管异常出现。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,于璐,余益吾 校)

# 卷 XXI

# 变应和临床免疫学

# 第265章

# 变应和免疫性疾病总论

Stephen I. Wasserman

变应和免疫系统疾病累及多脏器系统,可以不同方式出现。有关免疫系统和各种自身免疫及获得性免疫病的详细讨论,请参阅本书第41~45章。本章着重讨论变应性疾病和原发性免疫缺陷,前者是免疫系统功能失常的最常见表现,后者则是免疫系统问题的罕见表现。为便于陈述,二者分别讨论。

## 变应性

变应性疾病(allergic disorders)常见,而且发生率正在增加,特别是西方城市化社会。据说变应性疾病是初级保健医师最常遇到的问题,因此变应病人的诊疗途径是内科实践中的重大课题。近20年来变应性疾病的增多,估计是由于卫生情况的改善,婴幼儿感染的减少,以及静态室内生活方式的增多等原因。这些改变似能抑制自身固有免疫系统的活化,而使获得性免疫系统不能有效成熟。胚胎和婴儿期的免疫偏倚(immune bias)是走向2型T辅助(细胞)(Th 2)引导的免疫反应,这是表达变应性疾病所需的免疫通路。也使人想到,儿童早年缺乏足够的感染,以诱导向保护性Th 1免疫偏倚的转化,使得儿童时期更易发生变应性疾病。这种设想现在称为卫生假说(hygiene hypothesis),已从大量流行病学调查中得到支持。因此,变应症在社会经济地位较高,生活在城区,污染程度较低的社会(如西德)和初生子女中(相对于以后所生的子女),以及作过多种免疫和未感染分枝杆菌病者中,更易发生。反之,生活在农场、农村社区、污染程度较高地区(如东德),有分枝杆菌感染以及儿童早期即已经历过多次感染的儿童,发生变应性疾病的风险较小。

Th 2淋巴细胞持续或异态激活,产生的细胞因子(即白介素4,5,13)促使B淋巴细胞合成免疫球蛋白E(IgE)抗体,产生嗜酸性粒细胞。变应性疾病的出现,就是特异变应原(allergen)与肥大细胞和嗜碱性粒细胞上高亲和性受体结合、能对变应原作出反应的IgE相互作用造成的。互动促使这些靶细胞活化,释出预制颗粒性介质(组胺即其代表),由膜脂合成脂类介质(硫肽白三烯,sulfidopeptide leukotrienes),转录和分泌的细胞因子则有肿瘤坏死因子-α和白介素4,5,13。这些介质直接诱导平滑肌收缩,血管扩张,内皮渗漏;促使血管黏附分子(vascular adhesion molecules)表达;吸引和激活炎症白细胞特别是$CD4^+$ T淋巴细胞、嗜碱性和嗜酸性粒细胞。其他IgE依赖性介质估计是促使平滑肌增生和组织重塑。

重要的是必须认识到变应症是系统免疫病,因此表现也是多系统的。在接待疑为变应性问题的患者时,必须想到这点,因为只是关注到眼前主要症状,未必能了解病人所需解决的问题的实质和全部。

## 病史

变应性疾病是致敏宿主(已发现特异抗原生成IgE抗体的人)与特异变应原相互作用引起的。不是所有已有特异IgE抗体的病人与变应原的相互作用都是不利反应,这样的人称为“致敏”(sensitized),不是“变应”(allergic)。变应性情况主要有季节性变应性鼻结膜炎(seasonal allergic rhinoconjunctivitis)(花粉症,hay fever),常年性变应性鼻炎(perennial allergic rhinitis)或鼻窦炎(sinusitis),哮喘,过敏反应(anaphylaxis)(特别是食物、药物和膜翅目叮蜇所致),荨麻疹(urticaria)或血管性水肿(angioedema)与异位性(特应性)皮炎(atopic dermatitis)(湿疹,eczema),以及食物变应性或耐受不良等。现在估计40%以上的人都有特应性,即能对一般气源性变应原(aeroaller-

gens)产生 IgE 免疫反应,针刺出现阳性即发性变态反应;10% ~20% 的人有变应性鼻结膜炎,活动性哮喘为 5% ~7%,生平有过荨麻疹的约 20%。变应病的遗传性很高,同卵双生中同病率高,父母都有特应性的,子女发生变应病的风险最高。变应性特异症候和致敏变应原的遗传性还要复杂些。

在问到病人症状性质,何时何处发生反应,患者自觉接触何物与症状发生和加剧有关时,变应性疾病的诊断往往是一目了然的(表 265-1)。季节性和常年性鼻炎病人就诊的症状常为鼻和腭部刺痒,打喷嚏,水样鼻溢,瘙痒,眼流泪和烧灼感,鼻塞(严重时可致嗅觉障碍)等。分析季节性鼻结膜炎和鼻窦炎的可能病因时,要注意症状的发生时间与植物传粉(pollination)的相关性,包括树木(早春),禾本科植物(晚春和夏季),杂草(秋季)等。有些病人的症状是常年性,大多与传粉季节的重合有关。室内接触的动物皮毛和尘螨或昆虫,住宅、学校、工作和娱乐场所的真菌接触,是追查常年性症状病因时要特别关注的。潮湿环境易生真菌和螨类,而在卧具和那些有宠物、地毯及装填松软的家具的住宅里,螨类几乎是无所不在的。在某些情况下,职业或娱乐性接触可能也是特异性变应原的来源,包括面包师,卫生人员,食品销售员,嗜马成癖者,实验动物饲养员等。由于很多鼻炎病人同时伴有哮喘,因此一切以鼻炎就诊的病人,都要注意了解哮喘方面的病史。

哮喘(asthma;第 84 章)病人可能以咳嗽、喘息和呼吸困难出现,症状可能自行恢复,或在治疗后恢复。除了与鼻炎的联系外,主要注意运动、吸烟(或被动吸烟)、呼吸道感染、职业性接触(与动物接触的具特应性者中,发生哮喘的可达 30%)以及药物(即 β 肾上腺素能阻滞剂)等的影响。由于绝大多数哮喘病人同时都有鼻炎,因此所有哮喘病人都要注意检查鼻炎。

**表 265-1**

**提示变应性疾病的症候**

| |
|---|
| **症状** |
| 皮肤:刺痒,皮疹 |
| 眼:砂砾感,刺痒 |
| 上呼吸道:腭部刺痒,流清涕,打喷嚏,鼻塞 |
| 下呼吸道:喘息,咳嗽,呼吸困难 |
| 消化道:恶心,呕吐,痉挛性疼痛 |
| **体征** |
| 皮肤:潮红,荨麻疹,血管性水肿,湿疹 |
| 眼:结膜充血,结膜水肿 |
| 上呼吸道:苍白,水肿,流清涕,鼻息肉 |
| 下呼吸道:喘息 |

荨麻疹(第 269 章)病人皮肤出现瘙痒性潮红损害,边缘规整或不整,可见于任何部位,大小不一,小的可能 1×1 mm,大的可极大。损害出现前,常先有剧烈擦烂性瘙痒。单个荨麻疹性损害一般持续数小时,几乎不会超过 24 小时。一般是使人感到皮肤牵拉和发紧而不是瘙痒。损害(特别是面部的)一般持续 24 ~36 小时。虽然绝大多数荨麻疹和血管性水肿都不是 IgE 介导的,但仍应注意了解病人的进食和用药情况,特别是损害发生前 2 ~4 小时内进食和服药情况,了解昆虫叮蜇情况。慢性荨麻疹由 IgE 介导的也较少,要注意了解用药情况,特别是非类固醇抗炎药,近期感染(特别是 Epstein-Barr 病毒),以及有无针对 IgE 受体的自体抗体。血管性水肿病人要注意了解服用血管紧张素转化酶抑制剂的情况。特应性皮炎是病人诉述剧痒(特别是屈面)的另一变应性皮肤病,对此成人最常见的引发病因是食物(IgE 介导性)和金黄色葡萄球菌皮肤感染(超抗原,superantigen 诱导性)。

过敏反应(第 270 章)是最重要的变应性急症,可能是致死性的。① 它是一种急性变态反应,伴有皮肤(荨麻疹,血管性水肿,潮红)、呼吸(喉水肿,哮喘)、心血管(心律失常,低血压,血管外液逸失)、胃肠道(恶心呕吐,腹痛,腹泻)和非特异性症状(口腔金属味,濒临死亡的感觉)等,单独或偕发不一。病史方面要注意的是反应发生前 2 小时内的进食和其他有关情况。流行病学资料提示:食物(特别是花生、坚果、贝类、乳类、蛋类),膜翅类叮蜇,药物(抗生素类,肌肉弛缓剂,造影剂)等,是发生这类问题最多的病因。

食物变应性病人,常有恶心呕吐、腹泻、腹痛等特异性胃肠症状。湿疹、荨麻疹和过敏症也可能反映食物变应性,已见前述。食物引起的变应性症状,一般是在吃进病因食品后数分钟至 2 小时内发生,迟发性症状不会是 IgE 变应原从中引起的。其他与食物有关的症状,不易由变应机制解释,称为对食物的耐受不良(food intolerance)。

## 体检

疑为变应性疾病的患者,查体时要特别注意与所

---

①anaphylaxis 汉译通作"过敏反应"或"过敏性","超敏性",但英语 anaphylaxis 是指系统性或全身性过敏,包括过敏性休克。
——译者

诉症状相关的脏器系统。

皮肤要注意有无荨麻疹和血管性水肿损害，以及异位性（特应性）皮炎（atopic dermatitis）的体征如屈侧丘疹，脱屑，苔癣化（lichenification）等。毛发角化病（keratosis pilaris）特别是发生在上臂外侧的，常伴有异位性皮炎。荨麻疹一般是淡红色不规则小损害，压之褪色，消失后皮肤仍为正常。对荨麻疹病人，应作一简便的皮肤划痕（dermatographism）试验。血管性水肿的损害较大也较弥散，发白，最常见于面部和肢端。

疑为变应症的病人，都应检查眼、耳、鼻和咽喉等处，特别是症状提示季节或常年性变应性鼻结膜炎－鼻窦炎及哮喘时。变应症时结膜常充血，还可能水肿。上皮可呈鹅卵石样。眶周组织可能肿胀，发黑。检鼻可见鼻内苍白，鼻黏膜水肿，鼻甲肿胀，还可能见到息肉。分泌物一般清晰，可见于鼻道或咽后部，镜检常能见到大量嗜酸性粒细胞（见后文），如无，变应性病因即有可疑。如为中性粒细胞，并有发热及分泌物变色，特别是稠厚而发黄或发绿时，即提示感染。急性鼻窦炎时，上颌窦和额窦叩诊可能有压痛，此时应作透照（transillumination）试验，虽然该试验敏感度不高。慢性鼻窦炎病人，体检可能无所获。急性中耳炎（acute otitis media）时可能发现鼓膜（tympanic membrane）潮红、膨出或穿孔，耳道可有液体；慢性病例可见鼓膜（drum）瘢痕化、退缩，还可能发现气导和骨导（air-bone conduction）异常。

急性哮喘病人可能出现呼吸急促，喘鸣有声，可因气短而不能说出完整的语句。应注意是否动用辅助肌呼吸，有无发绀（cyanosis）症候，胸部检查视诊应注意慢性充气过度征，听诊应注意喘鸣（如为单侧性可能提示异物及肿瘤）。轻度哮喘病人体检可能正常，或只在用力呼气时听到喘鸣和呼气时间稍见延长。

急性过敏症常有潮红及荨麻疹－血管性水肿。生命体征方面可能发现低血压和心率加速。有时可因喉水肿而发生声嘶和哮鸣，或有哮喘所致喘鸣。由此可致进行性缺氧和发绀。严重过敏时，可因缺氧和低血压等心血管衰竭而致死亡。

## 实验室检查

变应症时的实验室检查，可以协助对特定脏器功能失常的鉴定和定量评估，还有助于确定 IgE 抗体的特异性作用。

### 免疫球蛋白 E 总量和变应原特异性 IgE 的定量检查

IgE 抗体几乎（>95%）全都与组织肥大细胞和循环中嗜碱性粒细胞的高亲和性特异受体结合。血清中有以纳克（nanogram）计的小量 IgE 抗体参与循环，须以足够敏感度的技术才能检出。这样的检测技术一般是利用与人类 IgE 抗体耦联的固体相，加入病人血清后，所含 IgE 即被结合，未结合物则被洗涤脱除，测定结合的 IgE 量可加入另一 IgE 抗体，而与定量试剂如放射性同位素或能生成比色终点的酶结合进行测定。一个人的 IgE 可能有很大一部分都是针对某一抗原的，即使在变应情况下，血清 IgE 总量可能仍在正常范围，因此测定血清 IgE 总量对诊断帮助不大。但在成人异位性皮炎及变应性支气管肺曲霉病（allergic bronchopulmonary aspergillosis）等少数情况下，测定血清 IgE 总量可能有助于病情轻重和加剧风险的评估。

更重要的是对疑为变应病者特异性变应原 IgE 的鉴定。特异性 IgE 可在体外也可在体内鉴定。这样的检查，对疑为变应性鼻炎、哮喘、湿疹、食物反应和过敏症病人，更有助益。体外测定法与 IgE 总量测定大致相似，只是最初捕获的与固相结合的试剂是特定花粉、真菌或螨类组分，或为某种毒液、食物及其他可疑变应原。测定法与测定 IgE 总量相同，所得结果一般以半定量方式回报。反应程度与致敏度和变应表现略有平行，但对某些食品来说，变应风险与变应原特异性 IgE 检出量是比较平行的。体内测试法是把小量可疑变应原以刺皮法引入皮内，15～30 分钟后检查皮肤反应。如注射处风团潮红反应比对照盐水注射处至少大出 2 mm，即为阳性。活体试验费用低廉而快捷，但须无皮肤划痕征存在，患者未用抗组胺类药物，并对用作对照的组胺显示阳性反应。在某些情况下即青霉素及膜翅类变应时，须以稀释度更大的变应原直接注入皮内，检查风团潮红情况亦相似。确定病人对某一特定变应原过敏，须有变应原特异性 IgE 抗体存在，接触变应原与症状发生的相关性清晰可见。如无症状，则有该变应原特异性 IgE 的病人只能认为是“致敏”而非“变应”性。

还可以特异性活体激发试验鉴定变应原的反应性。在有特异性 IgE 抗体存在的情况下，这样的试验可用于科研，临床亦可用来确定变应原接触与症状发生的内在联系。试验是把变应原注入估计已发生变应性的病人体内，因此不无风险。食物变应性时，这

样的激发试验可能有助于变应与致敏的区分，但最好是以双盲和安慰剂对照（double-blind and placebo-controlled）的方式进行。如已发生过敏反应（如过敏性休克），对可疑变应原的 IgE 抗体试验已为阳性，食物激发试验即无必要。由于很多病人误以为他们的症状是某些食物引起的，因此以双盲法测试可以把病人的关注引向更积极的方面。以特异性变应原或化学物质所作吸入试验，对某些职业性变应和哮喘的确定也有帮助。

### 其他实验室检查

急性哮喘病人，胸片一般都能见到充气过度。有些病例可能见到支气管扩张（bronchiectasis）征，使人想到变应性支气管肺曲霉病的可能。一侧性局限性喘鸣应注意追查肿瘤和不透线异物。检查哮喘病人时，从两侧气流和容积，可以评估哮喘轻重及治疗效应。气流容积环（flow volume loops）还能反映声带功能失常。检查气道阻塞病人时，可由他们吸入 β-肾上腺素能激动剂的反应，推知病变的可逆性质。几乎所有有支气管收缩反应的哮喘病人，吸入这类药物后，都能收到支气管舒张作用。疑为哮喘而肺功能正常的病人，可作组胺或乙酰甲胆碱（methacholine）激发试验。这些药物对哮喘病人有非特异性支气管反应亢进作用。如吸入后发生支气管收缩反应，即为否定哮喘诊断的有力证据。

还有些实验室检查项目，可能也有助于变应病的确定与分类。听力测定（audiometry）可以确定变应性鼻炎病人因中耳炎所致听觉障碍程度。疑为鼻窦炎时，CT 能获得最完整影像资料，也是确定黏膜增厚、气腔（air space）显影以及息肉和骨侵蚀之有无的最敏感方法。鼻窦 CT 尤宜于筛窦和蝶窦的检查，它们都是慢性变应性疾病时常被累及，而体检及 X 线平片难以企及的。

血液和生化检查，可能也有帮助。像血、痰、黏液和组织中嗜酸性粒细胞增多以及皮质激素治疗反应的定量检查等，就有助于变应病的确定和评估。类胰蛋白酶（tryptase）是肥大细胞特异蛋白酶，血清半衰期 2 小时，疑为过敏症时，在发生低血压等系统反应后数小时内测定血清或血浆此酶活力，有助于诊断。

## 免疫性疾病

与免疫功能失常（免疫缺陷，immunodeficiency）有关的疾病，比变应性疾病少得多。其中最常见的是 IgA 缺乏，每 1000 人中约有 1 例，常无症状。次常见的是 B/T 淋巴细胞病，如普通可变型低丙种球蛋白血症（common variable hypoammaglobulinemia；CVH）及其他病变，包括 DiGeorge 综合征，重症联合免疫缺陷（第 298 章）等。中性粒细胞和补体功能缺陷则要少见得多。免疫缺陷的表现，实际上就是宿主防御障碍导致的感染症候。因此疑为免疫缺陷时的检查，就是对原因不明的复发性或持续性严重感染的检查与评估。虽然很多免疫障碍都是儿童早年就已发生的，但也不尽然如此，随着治疗上的进步，很多病人都能活到成年。因此一般内科医师和内科领域内各专科医师都应熟悉它们的临床表现。

### 病史

病史上最重要的是要了解当前问题的起始年龄；家族中有无屡发感染和早年死于感染的人；感染次数、位置和类型；其他异常体征等（表 265-2）。感染发生愈早，免疫缺陷程度可能愈重。T 淋巴细胞缺陷（伴有或未伴有 B 细胞缺乏）症候一般是在生后 3～5 个月出现，而 B 细胞功能在 6 月龄前因能得到母亲抗体的支持，故尚不致匮乏。很多免疫障碍是与 X 连

**表 265-2**

**提示免疫障碍的要点**

| |
|---|
| **抗体缺乏** |
| 出生 6 月后起病 |
| 反复发生呼吸道感染 |
| 细菌感染（特别是荚膜微生物感染） |
| 同种血凝素缺失 |
| 检查 B 细胞功能（不是数量） |
| **细胞免疫缺陷** |
| 生后 6 月内起病 |
| 反复发生病毒、真菌或寄生虫（机遇性）感染 |
| 迟发性皮肤过敏反应缺陷 |
| 吸收不良或腹泻 |
| **补体缺乏** |
| 反复发生细菌感染 |
| 反复发生奈瑟菌属感染（补体后位组分缺乏） |
| 伴有风湿病（特别是系统性红斑狼疮） |
| **提示中性粒细胞功能失常的情况** |
| 脐带分离迟后 |
| 中性粒细胞持续增多 |
| 复发或持续性龈炎或牙周炎 |
| 复发性细菌感染及肉芽肿形成 |

锁的,此时周密的家族史就极重要。病人母亲的男性同胞手足中如有与感染有关的死亡,就应想到这类X连锁性遗传问题。

对T细胞病患者,最常发现的是病毒、真菌、分枝杆菌及其他机遇性感染(卡氏肺囊虫,犬弓形虫),接种活病毒疫苗可能发生播散性和进行性病变。儿童早期发生的持续性口疮(thrush)、腹泻、吸收不良和生长不良,可能提示T细胞异常。

B细胞或抗体缺乏时主要发生化脓性细菌感染,特别是带荚膜的微生物感染。这类感染一般累及上、下呼吸道和皮肤,病情严重而持久。如发现非寻常性病原体,并有意料之外的并发症,或累及多个部位(肺,鼻窦,关节,骨,脑膜,脓肿,脓毒症等),即应提高警觉。这类病变中,成人最常见的是普通可变型低丙种球蛋白血症(CVH)。

像所有感染病人一样,病史上都须关注病人和有害物接触情况,如抽烟,外界环境的卫生状况,是否存在解剖异常或变应性而易致感染等。

## 查体

查体不能就事论事,只是针对特定感染波及范围和轻重,还要十分注意免疫器官。如扁桃体,淋巴结之有无及其大小,脾、肝情况等,都应充分注意。CVH病人常以肝脾大和淋巴结增生出现,而X连锁低丙球血症病人则无淋巴组织改变。像毛细血管扩张(毛细血管扩张性共济失调,ataxia telangiectasia)、心脏缺陷(DiGeorge综合征)、慢性湿疹(Wiskott-Aldrich综合征)、慢性牙周炎(中性粒细胞缺陷)等,都可提示免疫缺陷综合征。

## 实验室检查

正确运用实验室检查,是澄清免疫缺陷性病变所必需的。对一般内科医师适用的筛查项目有全血细胞计数,中性粒细胞和淋巴细胞计数,免疫球蛋白总量,同种血凝素(isohemagglutinin)测定(特别是疑为CVH时)等。有时还须对IgG亚类进行定时检查,以了解是何种亚类的缺乏。对T淋巴细胞缺陷,要清查T细胞总量和各亚型T细胞量。对回忆抗原(recall antigens)皮试过敏反应出现迟延,也有助于免疫的评估。疑为中性粒细胞缺陷时,可作四唑氮蓝(nitroblue tetrazolium;NBT)试验或测定其吞噬功能。补体缺陷最好是测定CH50水平,即可使测试红细胞50%溶解所需病人血清量,并与达到同样水平溶血所需的正常混合血清量进行比较。

如疑为选择性抗体缺乏或屡发感染而测得的免疫球蛋白水平为边缘性时,还可作抗体生成试验以界定刺激性质(包括免疫接种)。测定T细胞在丝裂原(mitogens)或抗原作用下的增生反应,有时也很有意义。进一步检查还可测定天然杀伤(NK)细胞功能和活化淋巴细胞的细胞因子释出功能。这些增添的检查项目,一般应与免疫病专家商讨后再为安排。

## 推荐阅读

Meneret-Vautrin DA, Kanny G, Fremont S. Laboratory tests for diagnosis of food allergy: Advantages, disadvntages, and future perspectives. Allerg Immunol (Paris), 2003, 35: 113 - 119.

诊断食物变应性的有关实验室检查项目,分析它们在临床应用上的价值和不足处。

Paul MD, Shearer WT. Approach to the evaluation of the immunodeficient patient. In Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al (eds). Clinical Immunology: Principles and Practice. 2nd ed. London: Mosby, 2001, pp 33.1 - 33.11.

专著:《临床免疫学原理和实践》第2版中,有关免疫缺陷病人诊疗途径的论述。

Shearer WT, Li JT. Preface to the Fifth Primer on allergic and immunologic diseases. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111: 441 - 778.

有关变应和免疫性疾病基础知识的评述。

(王贵才 译;王小磊,吕媛媛 校)

# 第 266 章
# 胸腺疾病

Barton F. Haynes
Max D. Cooper

## 胸腺的正常发育和功能

胸腺(thymus)的主要功能是产生不同克隆的T淋巴细胞,识别作为肽类在宿主细胞上出现的种类繁多的外来蛋白。它还有一项平行的重要功能,即清除能损害正常组织的自体反应性T细胞系(self-reactive T-cell clones),产生调节性T细胞,进入末梢循环,抑制未在胸腺清除而脱漏出来的自体反应性B细胞。

胚胎胸腺最初是由第3、4咽囊内衬上皮细胞形成的。这些特殊上皮细胞由颈区迁徙到前上纵隔,形成两侧胸腺叶。胎儿8周左右,上皮性胸腺开始从循环中吸引造血干细胞,在此增生,并向T-淋巴细胞系分化。这个持续终生的运作是在胸腺外皮质区开始的,未成熟的胸腺细胞(thymocytes)在增生和成熟过程中向髓质区迁移。这样就使得共同形成两侧胸腺大叶的小叶皮质区充满未成熟T-淋巴细胞,它们非凡的克隆多样性(clonal diversity)即表现在T细胞受体(TCR)特异性的差异上。每个发育中的T细胞都面临生存和死亡的选择,决定于它的受体对自体肽的亲和性,这些自体肽最初就表达在皮质上皮细胞的表面。胸腺细胞在成熟中逐渐向皮质交界处推进,即可与迁入的巨噬细胞或树突细胞相遇,它们也能表达抗原蛋白的肽片段。未能接受任何TCR信号的胸腺细胞就走向编程死亡。未成熟胸腺细胞如对自体肽的亲和性较高,也会接受死亡信号,对自体肽为中度亲和性的则能选择存活。只有约1%胸腺T细胞最终能通过选择生存下来,进入末梢淋巴组织。胸腺细胞通过TCR/MHC(组织相容性主复合体)的相互作用,与树突细胞及巨噬细胞结合后,负面选择的胸腺细胞即对*fas*分子(CD95)发出的死亡信号敏感而凋亡(apoptosis,即细胞编程死亡〈programmed cell death〉)。fas表达(MRL/lpr)或fas配基(gld/gld)缺陷的小鼠株,胸腺和淋巴结增大,胸腺细胞负面选择缺陷,易患自身免疫综合征。癌基因产物*bcl*-2是胸腺细胞正面选择的重要分子。胸腺细胞对此物表达水平高,即可获得对编程死亡的抗拒性,故有利于细胞的存活。

胸腺细胞还有一系列非TCR细胞表面糖蛋白,用于对外界的反应。通过CD4和CD8分子表达,即能对胸腺细胞成熟进程进行监测。最幼稚的胸腺细胞是无CD4和CD8检出的。发育至中间期,CD4和CD8都有表达;这种双阳性以胸腺皮质区最为突出。克隆选择(clonal selection)就发生在这个分化阶段,而CD4和CD8分子则在选择过程中起关键作用。抗原蛋白的肽片段在Ⅱ类和Ⅰ类MHC分子α-螺旋沟(α-helical grooves)内表达。CD4对特化抗原呈递细胞上Ⅱ类MHC分子有亲和性,而CD8分子则能与一切有核细胞上的Ⅰ类分子结合。因此CD4和CD8分子在正面克隆选择上充当共同受体(coreceptors),促使有辅助功能($CD4^+/CD25^-$)或抑制功能($CD4^+/CD25^+$)(亦称调节性T细胞)的$CD4^+$ T细胞以及$CD8^+$ T细胞(有胞毒潜能)的发育成熟。正面选择的辅助性及胞毒性T细胞通过皮髓区小血管和胸腺淋巴管离开胸腺。胸腺功能终生都可通过一种提示新近有胸腺细胞进入循环的标志物进行监测,即在TCR V(D)J基因重排期间胸腺内DNA切除环水平。

## 胸腺功能持续终生

淋巴样胸腺在1岁左右增达最大,重约30 g,以后逐渐缩小,较大个体大多减至3 g以下。由于胸腺衍生的T细胞系生存时间可达数十年,因此正常情况下实无需由胸腺取得经常性补充。虽然如此,胸腺

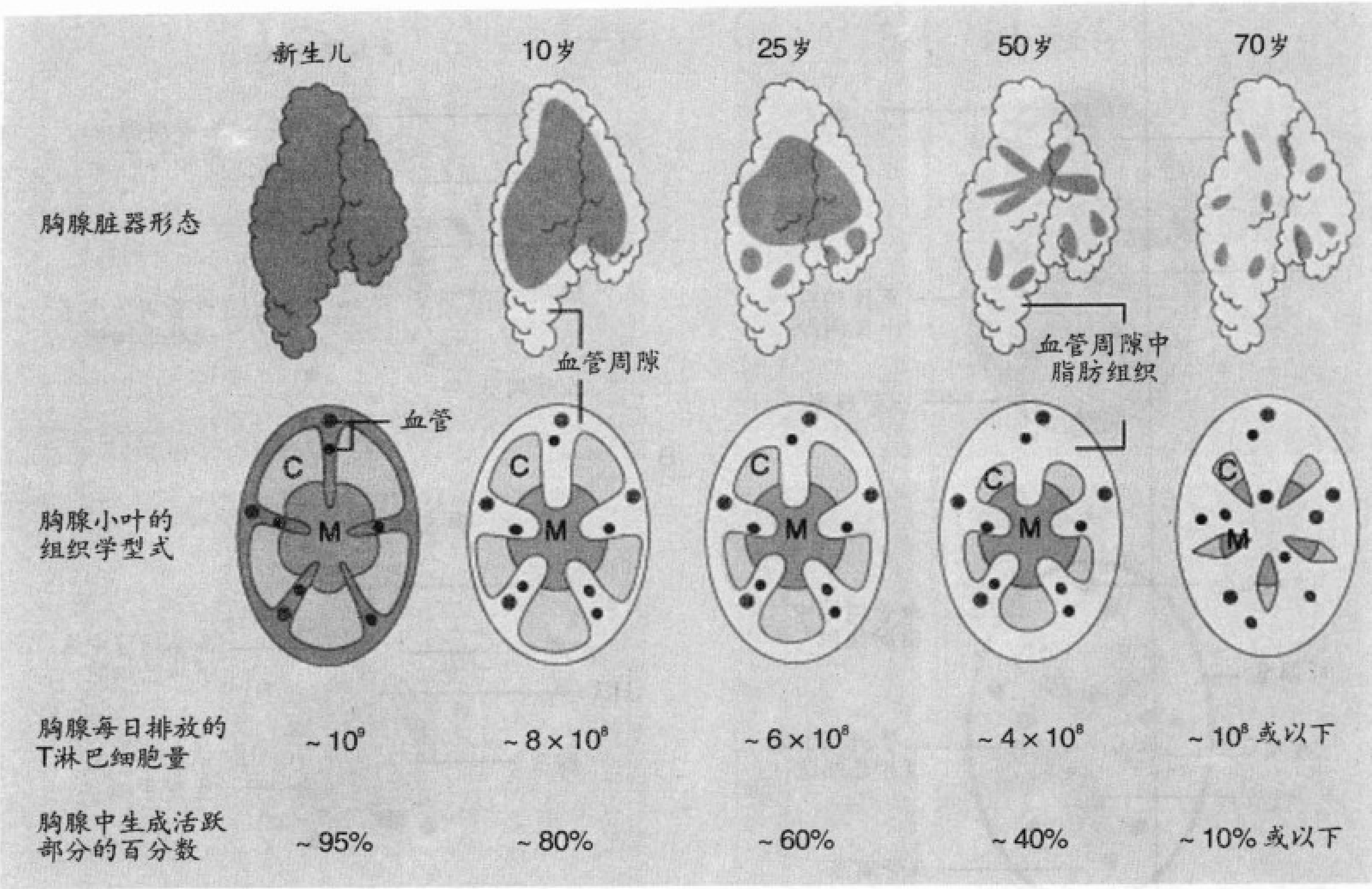



**图266-1** 人类胸腺随年龄增长而发生的形态学和组织改变以及T淋巴细胞的释出。阴影区是胸腺上皮间隙(胸腺生成处)。C=皮质;M=髓质。(由Haynes BF, Sempowski GD, Wells AF, Hale LP. The human thymus and aging. Immunol Res, 2000,22:253-261.)

细胞分化仍持续终生,不过一般都在很低水平,并可因各人激素平衡情况和对T细胞补偿的需要而异(图266-1)。

## 胸腺的中枢和外周部分

胸腺可以看作是一个嵌合器官,中枢淋巴样区位于真正的上皮性胸腺内,外周淋巴样区则在胸腺外血管周隙(perivascular space)(图266-2)。出生时,胸腺上皮部分充含发育中胸腺细胞,而胸腺血管周隙中则只有血管和散在的末梢淋巴和髓样细胞(图266-2A)。从儿童早期开始,胸腺血管周隙开始有淋巴和髓样细胞聚集,与此同时,成熟的脂肪细胞数也逐渐增多(图266-2B)。胸腺内的衰老过程使得真正的上皮性胸腺不断萎缩,胸腺血管周隙中失去末梢细胞,最终充以脂肪细胞(图266-2C)。认识胸腺中枢与外周区间形成及其与年龄相关的改变,是认识胸腺疾病相关性组织和功能改变的基础。

## 胸腺的发育缺陷

**DiGeorge综合征**亦称第3、4咽囊综合征(pharyngeal pouch syndrome),患者除胸腺和甲状旁腺发育不良外,还有面和心脏改变(如室间隔缺损和主动脉异常)。男女皆可发生此征,患者大多有染色体22q11亚微观缺失。临床起始表现为新生儿低血钙性惊厥发作或紫绀,以及其他心功能不良症候。免疫缺陷是以后发生的症候,缺陷轻重决定于胸腺发育不良程度。多数患者都有一功能正常的异位小胸腺,能向外周发送T细胞,发送数量可能满足也可能达不到免疫防御的需要。少数情况下,患婴无胸腺及末梢T细胞检出,对此必须考虑胸腺移植。给这些病人移植的胸腺及一切血制品,都要通过大剂量照射或其他方法,严格处理供体T细胞,以防发生致死性移植物抗宿主病(graft-versus-host disease)。

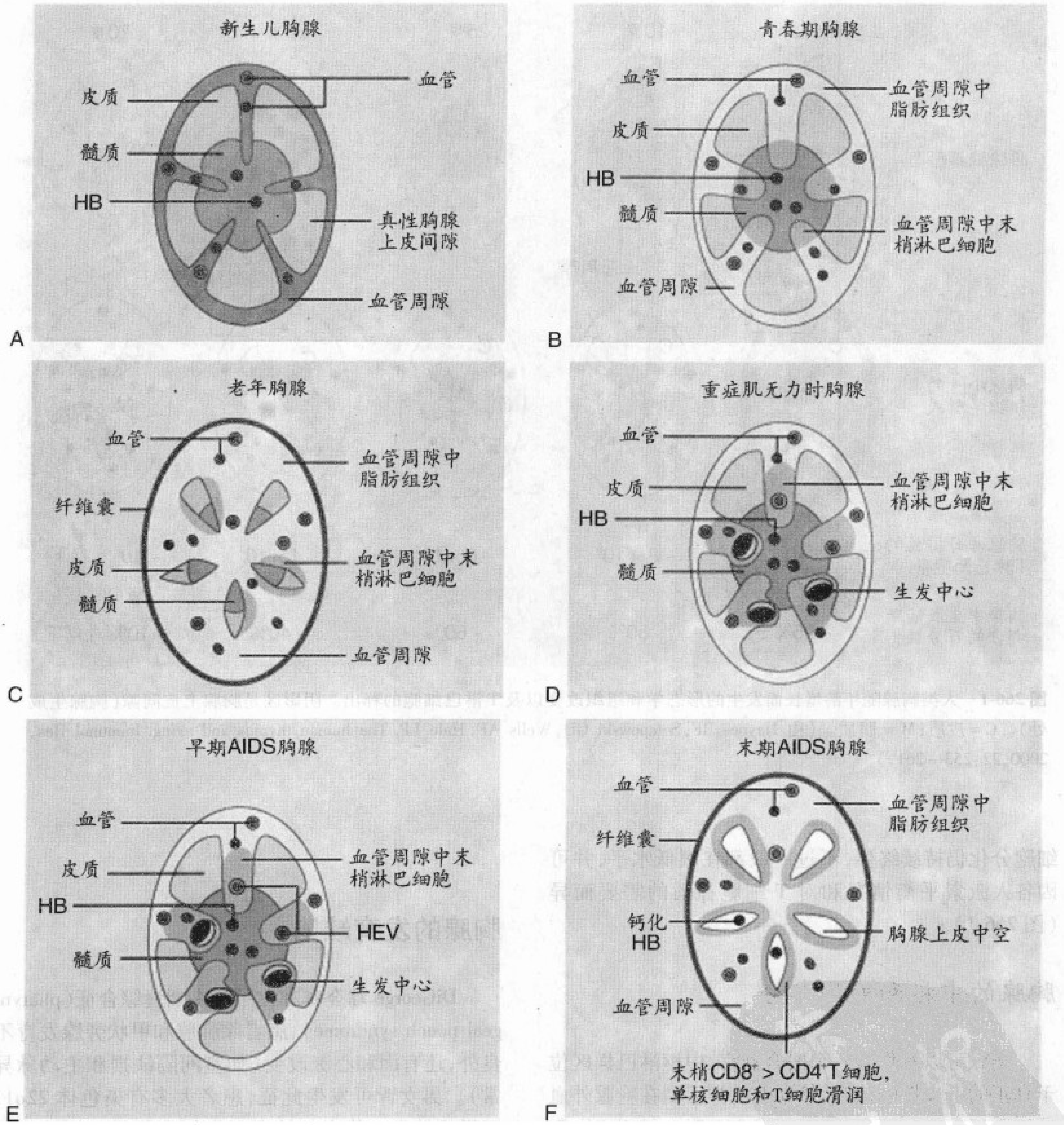



**图 266-2** 正常衰老、重症肌无力和人类免疫缺陷病毒(HIV)感染时的人类胸腺形态学表现。A、B、C 三条分别为出生时(A)、青少年(B)、老年(C)的胸腺示意图。出生时上皮性胸腺主要由胸腺组织构成,血管周隙只有血管和末梢淋巴与髓样细胞散在(A)。从 5 岁到 25 岁左右,胸腺血管周隙正常为末梢 T、B 细胞及巨噬细胞浸润,并有脂肪细胞灶区(B)。随着胸腺萎缩的推进,血管周隙渐为脂肪细胞充斥,末梢免疫细胞减少,真性上皮性胸腺叶萎皱(C)。D,E,F 条是人类重症肌无力(D)、HIV 感染早期(E)和 HIV 感染晚期(F)的人类胸腺示意图。重症肌无力时的改变与 HIV 感染早期相似,包括胸腺血管周隙中生发中心形成和末梢淋巴及髓样细胞对血管周隙浸润的扩大(D 和 E)。HIV 感染晚期,真性上皮性胸腺内发育中胸腺细胞可能已趋枯竭,周围的大量细胞浸润为末梢 B 细胞、巨噬细胞和 $CD8^+$ 胞毒性效应 T 细胞(F)(由 Haynes BF, Hale LP. The human thymus: A chimeric organ comprised of central and peripheral lymphoid components. Immunol Res, 1998, 18: 175–192.)

**毛细血管扩张性共济失调**(ataxia-telangiectasia)为一遗传病,患者胸腺发育不良,有不同程度T细胞缺乏,并有眼和皮肤毛细血管扩张及躯体性共济失调(第272章)。

## 获得性胸腺功能异常

### 胸腺增生

外观正常的成人,胸腺大小亦可有很大差异。胸腺增大的生理原因包括激素对胸腺生长活力的影响。能促使胸腺生长的垂体激素有生长激素、黄体生成素和卵泡刺激素,而促甲状腺激素则能抑制胸腺生长。胸腺基质细胞(thymic stromal cells)产物白介素-7(IL-7),是重要胸腺细胞生长因子。其他局部产生的因子如上皮生长因子和转化生长因子-α(transforming growth factor-α),能调节胸腺上皮细胞产生的影响T细胞增生的细胞因子,如IL-1和IL-6。未发现病理改变的成人,胸腺亦可增大;甲状腺毒症、Addison病及睾丸切除术后病人,偶亦可见胸腺增大。

### 胸腺萎缩

应激性病变所致胸腺萎缩(thymic atrophy)是人们熟知的现象,包括严重感染、烧伤和其他可使肾上腺皮质激水平增高的病变。萎缩是由于未成熟胸腺细胞对内/外源性皮质激的溶解作用较为易感。辐射及细胞毒性药物治疗后,胸腺亦可暂时萎缩。胸腺萎缩还可由于妊娠和雌激素水平增高等生理原因。

### 重症肌无力与胸腺

重症肌无力(myasthenia gravis)是因针对乙酰胆碱受体的自身免疫反应所致肌肉软弱(第464章)。胸腺切除后,此症常见改善,提示胸腺与自体反应性T、B细胞系间当有因果关系。多数重症肌无力病人的胸腺血管周隙都有生发中心形成,而且肌无力时的胸腺形态学改变与人类免疫缺陷病毒(HIV)感染早期极为相似(图266-2E,图266-2F)。胸腺B细胞产生抗乙酰胆碱受体抗体。但胸腺切除治疗重症肌无力的确切机制现仍未详,因为胸腺切除后,血清抗乙酰胆碱受体抗体水平多未下降。重症肌无力患者中,约10%诊断为胸腺上皮瘤(胸腺瘤)。

### 感染

HIV感染能通过几种机制影响胸腺功能。首先,活化$CD4^+$、带有趋化因子受体5($CCR5^+$)的发育中胸腺细胞,可因感染而使胸腺细胞成熟减少。其次,胸腺髓样细胞如巨噬细胞和树突细胞也表达CD4和CCR5,也能被HIV感染。第三,巨噬细胞、B细胞和$CD8^+$胞毒性效应T细胞迁移到胸腺血管周隙,形成血管周隙生发中心(图91-1F),终使$CD8^+$胞毒性T细胞迁移到真性上皮性胸腺。末梢血管周隙$CD4^+$细胞(成熟T细胞和巨噬细胞)以及真性上皮性胸腺内发育中胸腺细胞亦被HIV感染。HIV诱导获得性免疫缺陷综合征(AIDS)时,胸腺细胞发育减低,可使封存在$CD8^+$胞毒性T细胞浸润中的胸腺上皮空虚(图266-2F)。

因此HIV感染者无论儿童还是成人,$CD4^+$ T细胞的产生都大为减少,甚至完全消失。先天性HIV感染时,严重免疫缺陷可能发生较早。成人则与此不同,记忆性T细胞末梢储池到青春期即已充分建立。成人末梢T细胞的超常再生功能,可使HIV诱导的T细胞加速死亡暂时得到补偿。但是平均8~10年后,HIV感染就能破坏外周(淋巴结和脾)与中枢(胸腺)再生微环境,而使$CD4^+$ T淋巴细胞减少,严重免疫缺陷和典型AIDS症候也暴露无遗了(第411章)。采用联合抗反转录病毒疗法后,胸腺和末梢淋巴结都能再生,很多AIDS病人的末梢T细胞数和功能都已接近正常。

### 胸腺切除术

在已完成向末梢淋巴区间接种T细胞系后切除胸腺,很多年内未必有何相关影响,可能是由于正常T细胞系寿命极长,加之胸腺切除很少是完全的,而且还有约30%的人纵隔外尚有未发育胸腺。虽然如此,考虑到以后对胸腺功能的可能需要,对胸腺切除术仍应慎重对待。

### 胸腺瘤

**胸腺瘤**(thymoma)一般是指胸腺的上皮细胞瘤,虽属罕见,但却是前上纵隔最常诊断的肿瘤。胸腺瘤多与重症肌无力相关,还可见于少数不再生产B系

细胞的获得性低丙球血症(acquired hypogammaglobulinemia)患者。这些病人由于骨髓功能障碍,可能还会波及红系和粒系细胞。

如有以上情况联合出现或有前纵隔肿块发现,应想到胸腺瘤的可能。前纵隔肿块可能是意外发现的,因为约1/3患者是无症状的。其他胸腺瘤则可有胸痛、咽下困难、气管侵蚀或上腔静脉受阻等症候。肿块涉及范围可由影像检查作出评估,但确诊须取胸腺组织作组织学检查。但即使取得适当样本,诊断可能仍非易事。因为对瘤性上皮细胞系,尚无可靠标志物以资识别,胸腺瘤很少是由明显瘤性上皮细胞构成。通常都是似属正常的淋巴样胸腺细胞和上皮细胞混合构成,呈梭形或卵圆形。因此最可靠的预后指标是上皮肿瘤有无侵袭性。因此开胸直接观察肿瘤情况,对诊断和治疗都大有好处。如果胸腺瘤有充分包囊,则切除后很少复发。如胸腺瘤已侵入包囊或周邻组织,则切除并加放射或严格化疗,可使半数以上病例的5年复发得以防止。

## 胸腺其他肿瘤

### 淋巴瘤

胸腺受累可能是T细胞性成淋巴细胞瘤(lymphoblastic neoplasms)的突出表现。Hodgkin病(一般是结节性、硬化型损害)亦可以侵害胸腺为主。组织细胞性淋巴瘤(histiocytic lymphoma)亦可作为前纵隔肿物出现。

### 类癌症(第245章)

类癌症(carcinoid tumors)偶亦见于胸腺,伴有ACTH样激素水平增高及Cushing综合征时(约见于1/3病例),尤富侵袭性。完全切除可获根治。

### 胚细胞瘤

胚细胞瘤(germ cell tumors)偶见于胸腺,包括精原细胞瘤(seminoma)、畸胎瘤(teratoma)、胚细胞癌(embryonal cell carcinoma)和绒毛膜癌(choriocarcinoma)等。

## 今后展望

今后对人类胸腺生物学的研究将利用基因芯片技术(gene array technology)鉴定到这样一些基因和蛋白,它们参与胸腺生成的调节,或对胸腺的外周种植起标志物作用。如能成功地鉴定到对胸腺生成(thymopoiesis)起推动作用的细胞因子,则能为衰老或受损胸腺(如化疗或骨髓移植后)提供新的安全而有效的疗法,促使胸腺迅速再生。了解胸腺在AIDS病人复杂的T细胞动力学中作用,则能为恢复他们的T细胞数量与功能,开发出新的有效疗法。此外,目前的研究工作还可能使很多自身免疫时T细胞功能失常的认识,得到新的启示,从而有可能为某些自身免疫症(如幼年起病型糖尿病)的预防和治疗,开发出新的疗法与疫苗。

## 推荐阅读

Markert ML, Alverez-McLeod AP, Sempowski GD, et al. Thymopoiesis in HIV-infected adults after highly active antiretroviral therapy. AIDS Res Hum Retroviruses, 2001, 17:1635 – 1643.

高活性抗反转录病毒治疗可使HIV感染者胸腺再生,即使此前长期处于CD4⁺淋巴细胞缺乏状态,免疫功能亦能重建。

Mohri H, Perelson AS, Tung K, et al. Increased turnover of T lymphocytes in HIV-1 infection and its reduction by anti-retroviral therapy. J Exp Med, 2001, 194:1277 – 1287.

HIV-1感染时T淋巴细胞周转增多,抗反转录病毒治疗使其减少。作者等指出CD4⁺淋巴细胞的匮乏是由于破坏增多而生成未相应提高。

Sempowski GD, Haynes BF. Immune reconstitution in patients with HIV infection. Ann Rev Med, 2002, 53:269 – 284.

HIV感染病人可因胸腺功能的恢复而使免疫功能得以重建。

(王贤才,郭聚甫 译;曾汉英,宁敏磊,吕媛媛 校)

# 第 267 章

# 原发性免疫缺陷病

Charlotte Cunningham-Rundles

免疫系统遗传性缺陷是1952年最初报道的，迄今已描述的原发性免疫缺陷综合征（primary immunodeficiency syndromes）约达100种，今后可能还会有其他报告。免疫性疾病涉及特化淋巴细胞、单核细胞、吞噬细胞和补体蛋白的结构或功能失常，也可能是系统性缺陷累及免疫系统所致。中性粒细胞和补体系统缺乏以及获得性免疫缺陷综合征（AIDS），本书它处另有论述，本章集中讨论淋巴细胞缺陷。

首先要注意的是：原发性免疫缺陷可以在婴儿、儿童也可能在成人时作出诊断。虽然涉及的分子缺陷可能不同，但无论病人年龄如何，很多临床症候是相似的。原发性免疫缺陷病的总体发生率，估计约1:10 000（不包括选择性IgA缺乏），这个数字可能偏低。由于尚未明了的原因，已报道的免疫病中（这里也不包括IgA缺乏），半数以上都是抗体生成方面的缺陷（图267-1）。国际免疫科学联合会（IUIS）已对免疫系统的已知缺陷作出分类，并定期进行更新。按染色体定位划分的主要免疫缺陷综合征见表267-1。虽然免疫缺陷的分类还带有人为的随意性，但原发性免疫缺陷按其主要涉及的细胞系统及缺陷机制，可以分为以下9类：

1. 抗体缺乏（B细胞）症，约占原发性免疫缺陷的50%～65%（不含选择性IgA缺乏）。个别情况下，抗体虽缺，血清免疫球蛋白浓度还是正常的。缺陷可能是广泛的（包括蛋白和多糖抗原），也可能是比较局限的（如只限于对细菌荚膜的多糖抗原）。
2. 细胞缺乏（T细胞）症，在原发性免疫缺陷中最多只占5%～10%。如T细胞功能明显失常，抗体生成亦缺，分类为孤立性T细胞病亦可。
3. 联合性细胞和抗体（T、B细胞）缺乏症，在所有原发性免疫缺陷中约占20%～25%，这是一组异源性病变，特征为T、B细胞都有功能缺陷，常伴有T细胞数量减少和免疫球蛋白水平减低。举例如重症联合免疫缺陷（SCIDs）和表型更局限的T、B细胞联合缺陷。
4. 干扰素γ（IFNγ）相关性免疫缺陷，涉及IFNγ受体组分，白介素（IL）-12生成或IL-12受体缺陷。它们都能造成IFNγ缺乏和对分枝杆菌病的易感性。
5. 淋巴细胞凋亡缺陷，由于细胞死亡障碍，破坏淋巴细胞体内平衡，引起包含淋巴细胞病、脾大和自身免疫病等异质性综合征。

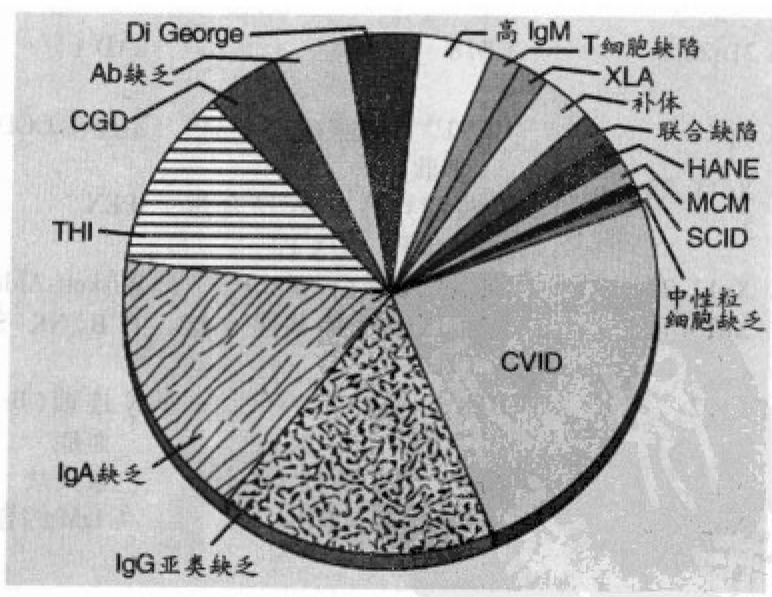



**图267-1** 以原发性免疫缺陷出现的病人相对数量。普通可变型免疫缺陷（CVID）、IgG亚类缺乏及IgA缺乏（IgA def）约占全组的一半。其他缺陷是婴儿暂时性低丙球血症（THI），慢性肉芽肿病（CGD），抗体缺乏（Ab def），Di George综合征，高IgM综合征，其他T细胞缺乏，X连锁无丙球血症（XLA），补体缺陷，遗传性血管性水肿（HANE），重症联合性免疫缺陷（SCID），中性粒细胞缺乏等。

**表 267-1**

**原发性免疫缺陷与染色体定位**

| 染色体 | 基因产物 | 病名 | 特征 |
|---|---|---|---|
| 1p31.2 | IL-12 RB2 | IL-12 受体缺陷 | 分枝杆菌感染 |
| 1q23 - q24 | Fas 配基 | 自身免疫淋巴增生症 | 肝脾大,ITP,溶血性贫血 |
| 1q21.1 - q21.3 | RFX-5 | MHC Ⅱ类抗原缺乏 | Ig 水平低,T 细胞对抗原无反应,CD4 缺乏 |
| 1q25 | $p67^{phox}$ | 常染色体隐性 CGD | 吞噬细胞不能杀死细菌和真菌 |
| 1q42 - 43 | 泡膜组分 LYST | Chediak-Higashi 综合征 | 胞内杀伤、T/NK 细胞胞毒及巨溶酶体缺乏 |
| 2q12 | ZAP 70 | CD8 淋巴细胞缺乏 | CD4 细胞不能对 T 细胞受体刺激作出反应 |
| 5p13 | IL-7R | $T^-B^+NK^+$SCID | T、B 细胞功能缺失 |
| 6p21.3TAP2 | MHC Ⅰ类抗原缺乏 | 裸淋(巴细胞)综合征 | $CD8^+$T 细胞明显缺乏;B、T 细胞联合缺陷 |
| 7q11.23 | $p47^{phox}$ | 常染色体隐性 CGD | 吞噬细胞处死细菌和真菌功能缺失 |
| 8q21 | Nibrin(抗体) | Nijmegen 断裂综合征 | B、T 细胞联合缺陷;类似 A-T |
| 9p21 - P13 | RNA 加工酶 | 软骨毛发发育不良 | 程度不同的 T、B 细胞联合缺陷 |
| 10p13 | 未知 | DiGeorge/腭心面综合征 | T 细胞减少,功能障碍 |
| 10p14 - 15 | IL-2Rα | 淋巴增生综合征 | T 细胞反应差;凋亡障碍;bcl-2 增多;自身免疫 |
| 10q24.1 | Fas(CD95)配基 | 自身免疫淋巴增生症 | ITP,溶血性贫血,淋巴结病,脾大 |
| 11p13 | RAG-1 或 RAG-2 | $T^-B^-NK^+$SCID | T、B 细胞功能缺失 |
| 11q22.3 | DNA 依赖性激酶(ATM) | A-T | Ig 缺乏;T 细胞对抗原无反应;CD4 缺乏 |
| 13q14 | RFXAP | MHC Ⅱ类抗原缺乏 | Ig 水平低;T 细胞对抗原无反应;CD4 缺乏 |
| 14q13.1 | 嘌呤核苷酶 | PNP 缺乏 | T 细胞重度缺乏;可能有 Ig;有些病人有神经缺陷 |
| 14q32.3 | 免疫球蛋白重链 | B 细胞阴性无丙球血症(μ)或其他同种型选择性缺乏 | μ 链突变时无抗体生成,无 B 细胞;有些病人亚类缺失但仍有 B 细胞 |
| 15q21 | 肌球蛋白-Va | Griscelli 病 | 部分联合性 T、B 细胞免疫缺陷,部分白化病 |
| 16p13 | CⅡTA | MHC Ⅱ类抗原缺乏 | Ig 水平减低;T 细胞抗原反应缺失;CD4 缺乏 |
| 16q24 | $p22^{phox}$ | 常染色体隐性 CGD | 吞噬细胞不能杀死细菌和真菌 |
| 19p13.1 | JAK Ⅲ | $T^-B^+NK^-$SCID | T、B、NK 细胞功能缺失 |
| 20q13.11 | ADA | $T^-B^-NK^-$SCID | T、B 细胞功能缺失,骨异常 |
| 21q22.3 | AIRE | 皮肤黏膜念珠菌病及内分泌病 | 口腔/皮肤念珠菌病,甲状旁腺、甲状腺功能减退/肾上腺功能减退,糖尿病,肝炎,白癜风,脱发 |
| 21q22.1 - q22.2 | IFN-γR 1 | 播散性分枝杆菌感染 | 巨噬细胞及其他细胞不能对 IFN-γ 作出反应(产生 IFN-α) |
| 21q22.3 | CD18 | LAD 1 | 胞毒性 T 及 NK 淋巴细胞功能缺失;吞噬细胞不能黏附 |
| Xp21.1 | Gp $91^{phox}$,细胞色素 b-245 多肽 | X 连锁 CGD | 吞噬细胞不能杀死细菌和真菌 |
| Xp11.23 - q13.3 | 免疫特异性 DNA 结合蛋白,MP3,FOX P3 | IPEX | 早期糖尿病,自身免疫,腹泻,湿疹,感染,肾变病 |
| Xp11.23 | 细胞骨架蛋白,WASP | Wiskott-Aldrich 综合征 | 血小板减少;抗多糖抗体产生不良;T 细胞缺乏 |
| Xq13.1 | 细胞因子受体共同 γ 链(γc) | $T^-B^+NK^-$SCID | T 及 NK 细胞功能缺失 |
| Xq22 | BTK | X 连锁(Bruton)无丙球血症 | 无抗体生成;B 细胞缺失 |
| Xq28 | NEMO IKK 丙种蛋白 | 色素失禁 | 脱发,出牙异常,皮肤损害,色素沉着,感染 |
| Xq24 - 26 | CD40 配基,CD154 | 高 IgM 综合征 | IgG 及 IgA 减低,IgM 增高或正常,无类别转换,记忆不良,生发中心形成不良,卡氏肺囊虫,隐孢子虫,中性粒细胞缺乏 |
| Xq25 | SAP;SLAM 增强 T 细胞功能 | X 连锁淋巴增生综合征 | 抗EBNA 及长寿 T 细胞对 EBV 免疫缺失;有时 Ig 水平减低;B 细胞淋巴瘤 |
| Xq26 | CD154(CD40 配基) | X 连锁高 IgM 综合征 | 不能产生 IgG,IgA,IgE 抗体 |

ADA = 腺苷脱氨酶缺乏;AIRE = 自身免疫调节物;A-T = 毛细血管扩张性共济失调;BTK = Bruton 酪氨酸激酶;CGD = 慢性肉芽肿病;CⅡTA = Ⅱ类反式激活;EBNA = EB 核抗原;EBV = EB 病毒;FOX P3 = 叉头 p3 箱;IFN-γ = 干扰素-γ;Ig = 免疫球蛋白;IKK = 1-κ-B 激酶;IL = 白介素;IPEX = X 连锁免疫功能失常性肠病及多内分泌病;ITP = 免疫性血小板减少性紫癜;JAK Ⅲ = Janus 激酶Ⅲ;$LAD_1$ = 1 型白细胞黏附缺陷;LYST = 溶酶体示踪调节物;MHC = 主要组织相容性复合体;NEMO = NF-κ-B 必需调节物;NK = 天然杀伤(细胞);PNP = 嘌呤核苷磷酸化酶;RAG = 重组酶活化基因;RFXAP = 调节因子 X 相关蛋白;RFX-5 = 调节因子 X-5;SCID = 重症联合免疫缺乏;SAP = SLAM 相关蛋白;SLAM = 信号淋巴细胞活化分子;TAP = 转运相关蛋白;T-B = 无 T、B 细胞;TNF-α = 肿瘤坏死因子 α;WASP = Wiskott-Aldrich 综合征蛋白;ZAP 70 = ζ-相关蛋白 70。

6. 胞溶机制失常,即由于胞毒有关的结构缺陷所致细胞死亡障碍的一些病变。
7. 吞噬细胞病(粒细胞,单核细胞),在所有原发性免疫缺陷中约占10%~15%。已有中性和单核细胞成熟与分化、趋化、吞噬及细胞内杀菌等缺陷报道。
8. 其他已充分明确的缺陷,有些已认识多年,有些则是新近发现的。但中枢性免疫机制缺陷尚待阐明。属于这类病变的实例如伴有念珠菌病的自身免疫多内分泌综合征(APCED),皮肤黏膜念珠菌病,高IgE综合征,X连锁免疫多内分泌病(IPEX)等。
9. 补体缺乏致使抗体对细菌或病毒包被不足(调理化不足),吞噬功能减低或缺失,微生物溶解缺陷诱发感染等。最常见的补体缺陷C1抑制物,患者是屡发血管性水肿而不是感染。补体病在原发性免疫缺陷中只占很少部分(<2%),可与自身免疫病如系统性红斑狼疮(SLE)等偕发。

## 疑为免疫缺陷病人的诊疗途径

### 免疫缺陷病史

提示免疫缺陷的最常见临床线索是感染发生过多。如感染频发、持久,伴有体重减轻和生长停滞,或出现非寻常感染,就应对免疫系统进行评估。如同胞手足或一级血亲中有免疫缺陷性病变的确切报告,即使患者本人尚无严重或非寻常感染史,也应立即进行周密的临床和实验室检查。常见和次常见临床症候归纳如表267-2。

### 查体

查体能发现提示免疫缺陷性质的相关线索。有明显免疫缺陷的幼儿,常呈慢性病容,皮肤苍白,有时皮下脂肪缺失。但成人免疫缺陷时体征甚少或无的情况则非鲜见。查体须包括身高、体重,并须注意结膜,淋巴组织与扁桃体,耳,鼻窦,肺,关节,牙龈,皮肤,鼻腔等处。表267-3是原发性免疫缺陷时可能见到的一些体征。

表 267-2

免疫缺陷的常见临床症候

| | |
|---|---|
| 一般都有 | 复发性上呼吸道感染 |
| | 严重细菌感染 |
| | 持续感染,治疗收效不佳或无效验 |
| 常有 | 持续性鼻窦炎或乳突炎(肺炎链球菌,嗜血杆菌,卡他莫拉菌,金黄色葡萄球菌,假单胞菌等) |
| | 复发性支气管炎或肺炎 |
| | 婴幼儿生长停滞,成人体重减轻 |
| | 间歇性发热 |
| | 皮肤损害:皮疹,脂溢,脓皮病,坏死性脓肿,脱发,湿疹,毛细血管扩张 |
| | 顽固性口疮 |
| | 腹泻和吸收不良 |
| | 慢性中耳炎所致耳聋 |
| | 慢性结膜炎 |
| | 关节痛或关节炎 |
| | 支气管扩张 |
| | 自身免疫症候,特别是自身免疫性血小板减少及溶血性贫血 |
| | 血液系统改变:再生障碍性贫血,溶血性贫血,中性粒细胞缺乏,血小板减少 |
| | 曾有手术及活检史 |
| 偶有 | 淋巴结和扁桃体稀缺 |
| | 淋巴结病 |
| | 肝脾大 |
| | 严重病毒病(如水痘,单纯疱疹) |
| | 慢性脑炎 |
| | 复发性脑膜炎 |
| | 深部感染:蜂窝织炎,骨髓炎,脏器脓肿 |
| | 慢性胃肠病,感染,淋巴增生,口炎性腹泻样综合征,非典型性炎症性肠病 |
| | 自身免疫病,如自身免疫性血小板减少,溶血性贫血,风湿症,脱发,甲状腺炎,恶性贫血 |
| | 坏疽性脓皮病 |
| | 疫苗接种反应不良 |
| | 脐带脱离迟延 |
| | 慢性口炎或腹膜炎 |

## 免疫缺陷各论

### 抗体生成缺陷

抗体生成缺陷情况复杂,总体来说,是原发性免疫缺陷中最常见的(表267-1)。

### X连锁无丙种球蛋白血症

男子X连锁低丙种球蛋白血症(X-linkedagam-

**表 267-3**

**与免疫缺陷病相关的临床特征**

| 临床特征 | 相关病变 |
|---|---|
| **皮肤** | |
| 湿疹 | T细胞缺陷,T、B细胞免疫缺陷,Wiskott-Aldrich综合征,IPEX |
| 毛发稀少及色素减少 | 软骨和毛发发育不良,Chediak-Higashi综合征,Griscelli综合征 |
| 眼毛细血管扩张 | 毛细血管扩张性共济失调 |
| 眼和皮肤白化病 | Chediak-Higashi综合征 |
| 严重皮炎 | SCID及急性GVHD |
| 复发性脓肿(特别是肺) | 高IgE综合征 |
| 复发性脏器脓肿(特别是肝和直肠) | 慢性肉芽肿病 |
| 复发性皮肤感染,脓肿 | 白细胞黏附缺陷,高IgE综合征 |
| 口腔溃疡 | 高IgE综合征,AID(细胞因子脱氨酶) |
| 牙周炎,龈炎,口炎 | 中性粒细胞缺陷,高IgM综合征 |
| 口腔或指/趾甲念珠菌病 | T细胞免疫缺陷;联合缺陷;皮肤黏膜念珠菌病,高IgE综合征 |
| 白癜风 | B细胞缺陷,皮肤黏膜念珠菌病 |
| 脱发 | B细胞缺陷,皮肤黏膜念珠菌病 |
| 慢性结膜炎 | B细胞缺陷 |
| **四肢** | |
| 指/趾甲杵变 | 抗体缺陷所致慢性肺病 |
| 关节炎 | 抗体缺陷,Wiskott-Aldrich综合征,IgM增高 |
| **内分泌** | |
| 甲状旁腺功能减退 | DiGeorge氏综合征,皮肤黏膜念珠菌病 |
| 自身免疫性多内分泌病 | 皮肤黏膜念珠菌病 |
| 生长激素缺乏 | X连锁无丙球血症 |
| 性腺发育不良 | 皮肤黏膜念珠菌病 |
| **血液系统** | |
| 溶血性贫血 | B、T细胞免疫缺陷,ALPS |
| 血小板减少,小血小板 | Wiskott－Alolrich综合征 |
| 中性粒细胞减少症 | 高IgM综合征,Wiskott-Aldrich变异 |
| 免疫性血小板减少 | B细胞免疫缺陷,ALPS |
| **骨骼** | |
| 短肢侏儒 | 短肢侏儒及T/B细胞免疫缺陷 |
| 骨发育不良 | ADA缺乏,SCID |

ADA＝腺苷脱氨酶缺乏;AID＝活化诱导性胞苷脱氨酶;ALPS＝自身免疫淋巴增生综合征;GVHD＝移植物抗宿主病;Ig＝免疫球蛋白;IPEX＝X连锁免疫功能失常肠病多内分泌病;SCID＝重症联合免疫缺陷。

maglobulinemia;XLA)常以感染出现,患儿生后6月,来自母体的免疫球蛋白耗尽后,即可出现细菌性肺炎,急性中耳炎,脓毒性关节炎,细菌性脑膜炎,败血症等感染。最常见的病原体是肺炎球菌,链球菌,假单胞菌,嗜血杆菌等。机遇性感染(opportunistic infections)如卡氏肺囊虫肺炎(*Pneumocystis carinii* pneumonia)、真菌或寄生虫病等则很少见。XLA病人抗病毒免疫性一般正常,但可因肠病毒(埃可〈ECHO〉和脊灰病毒〈polio viruses〉)而酿成中枢神经系统慢性甚至致死性感染。由于脊灰已重新启用死疫苗,因此脊灰病例已极端罕见。

如发现血清IgA和IgM浓度极低(相对于患者年龄而言),XLA诊断即可成立。检查疫苗抗原所生抗体很少,也证明获得的抗体保护甚微或无。同种血凝素(isohemagglutinins)缺失。末梢血中B细胞极少或无(＜3%或未检出),T细胞数则增多。由于缺乏淋巴结生发中心(germinal centers),扁桃体(tonsils)和腺样体(adenoids)几近于无,淋巴结小,浆细胞罕见或无。X染色体上为酪氨酸激酶(tyrosine kinase)(即Bruton酪氨酸激酶〈BTK〉)编码的基因失常,而该酶是B细胞成熟时信号转导通路所必需的。已从XLA病人中,鉴定到BTK的多种不同突变。

## 治疗

XLA病人如及早开始免疫球蛋白静注疗法

(IVIg),并给予足够剂量(如400 mg/kg IVIg,每3~4周1次),则总体预后甚佳。个别病人在接受这样的治疗期间,仍会发生严重窦肺病(sinopulmonary disease),原因不详。故尚须长期(轮换)抗生素治疗。

## 普通可变型免疫缺陷

普通可变型免疫缺陷(CVID)前称获得性或成年起病型低丙球血症,患者血清IgG,IgA,IgM水平也明显减低(相对于患者年龄的均值)。B细胞数一般正常或稍低;疫苗激发前后测得的抗体生成量减少或无。T细胞数一般正常,但有些人淋巴细胞减少,T细胞亚群中度减少,特别是$CD4^+$和B细胞。但与XLA不同,CVID病人淋巴结大小正常或增大,约1/3病人脾大。

此症虽可见于儿童,但多数患者都是在成年后诊断的。诊断时的平均年龄男子为29岁,女子33岁。多数病例伴有自身免疫病,并常导致脓胸或支气管扩张。约23%病例伴有自身免疫病,最常见的是特发性血小板减少性紫癜(ITP),溶血性贫血,类风湿症,恶性贫血等。胃肠病也有,如贾第虫病(giardiasis),为一口炎性腹泻样综合征(sprue-like syndrome),有时伴有淋巴结增生,胃酸缺失,炎症性肠病等。其他并发症如胃癌和非Hodgkin型淋巴瘤。初查时如发现肺、脾、皮肤和肝的非干酪性肉芽肿(noncaseating granulomas),有时会诊断为结节病(sarcoidosis),而使免疫缺陷的诊断被延搁。

CVID病人循环中虽有B淋巴细胞,但是这些细胞分化很差,不能成熟为产生免疫球蛋白的浆细胞。CVID和选择性IgA缺乏可能是相关病变,二者可在同一家族中出现,个别IgA缺乏者以后可能成为低丙球血症患者。这种设想还得到以下资料的支持,即很多CVID和选择性IgA缺乏病人,主要组织相容性(MHC)单体型(haplotypes)相同的发生率增高,提示在6号染色体上MHC的Ⅱ类和Ⅲ类区可能有一易感性基因(susceptibility gene)。但是这个基因迄今尚未鉴定到。

有些药物如苯妥英钠和金剂能使血清免疫球蛋白水平大为减低,这使CVID的病因更为复杂;与此相反,少数感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的CVID病人抗体缺乏局面竟被消除,可见外部因素能引起CVID和选择性IgA缺乏,也有可能使这种缺陷得到修复。

### 治疗

CVID治疗与XLA相同,IVIg剂量至少须用到300~400 mg/kg,每3~4周1次,必要时也需加用抗生素。

## 选择性IgA缺乏

选择性IgA缺乏(selective IgA deficiency)(测得的血清IgA水平<7 mg/dL)是最常见的先天性免疫缺陷,发生率约为1∶500,但在不同种族中,差异甚大。虽然IgA缺乏者多无任何病变,但也可能与一些病变有关。已有常染色体显性和隐性遗传方式发现,但多数病例都是散发性的。病因不明,但缺陷是在干细胞水平,因为把IgA缺乏者骨髓转移给正常受体,可使后者发生IgA缺乏,而把正常人骨髓转移给IgA缺乏病人,可使后者的缺陷得到矫治。

虽然血清中有相当数量的IgA,但产生IgA的B细胞大多是在窦肺、生殖和胃肠道黏膜中,在此产生分泌型IgA。复发性窦肺感染是与IgA缺乏有关的最常见病变,也是何以会作血清免疫球蛋白定量测定的最初原因。变应性疾病、变应性结膜炎、鼻炎、荨麻疹、异位性湿疹、支气管哮喘等皆常见。还可能发生胃肠病特别是感染蓝氏贾第虫(*Giardia lamblia*)。也可能是结节性淋巴样增生(nodular lymphoid hyperplasia)和吸收不良,但吸收不良也可能在无结节性淋巴样增生时出现。乳糜泻(celiac disease)病人中,IgA缺乏发生率亦高。如一份604例腹型口炎性腹泻(celiac sprue)分析中,14例有IgA缺乏(2.3%),去麦胶膳食(gluten-free diet)对这类病例的疗效,也与无IgA缺乏者相似。此外,自身免疫也常见于IgA选择性缺乏者,最常见的如类风湿性关节炎,溶血性贫血,系统性红斑狼疮(SLE),特发性血小板减少性紫癜(ITP),以及各种神经性疾病等。

IgA缺乏者中,约12%伴有$IgG_2$亚类缺乏,致使抗体生成不足。有些IgA缺乏者血清中还有抗IgA抗体,但一般都只限于血清中无IgA检出的病人。虽然输入全血或血浆时可能发生严重IgA/抗IgA反应,但实际上这样的反应是极为罕见的。

### 治疗

IgA 缺乏尚无特异疗法，只能必要时应用抗生素，或对其自身免疫和胃肠病做常规处理。即使有 IgA 浓缩物，也不能为外分泌物提供 IgA，因为它们只能局部产生。

## IgM 水平增高的免疫缺陷

IgM 水平增高的免疫缺陷即高 IgM 综合征（hyper-IgM syndrome）男子，血清 IgG 和 IgA 水平极低而 IgM 水平正常或增高（因此称为高 IgM 综合征实未尽妥）。由于缺乏免疫球蛋白和抗体，因此生后第 1 年即常发生中耳炎、鼻窦炎、肺炎及严重腹泻。虽然 XLA 病人很少有淋巴结触及，但高 IgM 综合征病人可能有淋巴样增生。中性粒细胞缺乏（暂时性、周期性或慢性）、溶血性贫血和血小板减少都属常见。B 细胞数量正常。为基因产物（CD154）编码的基因（X 连锁）不正常，活化 T 细胞上有一表面受体，是 CD40 的配基，而 CD40 是 B 细胞表面的抗原。CD40 与 CD154 交联（cross-linking），需有 IL-2，IL-4 或 IL-10 等细胞因子存在，才能促使 B 细胞增生、分化和由产生 IgM 向产生 IgG 和 IgA 的同种型（isotype）切换。CD154 是跨膜蛋白（transmembrane protein），与肿瘤坏死因子（TNF）为明显同源性（homology）。

CD154 突变不是高 IgM 综合征的唯一病因。个别高 IgM 综合征的男性和女性病人，T 细胞 CD154 是正常的；有一种酶即激活诱导性胞苷脱氨酶（activation-induced cytidine deaminase；AID）突变，也能引起此病。像其他高 IgM 综合征病人一样，也无免疫球蛋白体细胞高变（somatic hypermutation）和淋巴结增生。近来报道的另一相关缺陷，是胞质信号分子即核因子 κB（NF-κB）的改变，这是 NF-κB 必需调制物（NEMO）基因突变所致。这种 X 连锁缺陷的皮肤病与牙形成、头发和大汗腺（ecrine sweat glands）的先天性病变相关，并有不同程度的免疫缺陷。

### 治疗

高 IgM 综合征（及相关缺陷）病人不能产生 IgG 抗体，因此须以 IVIg 治疗，剂量与无丙球血症及 CVID 时相同，每月至少 400 mg/kg。考虑到卡氏肺囊虫感染的发生率，高 IgM 综合征病人须长期使用抗生素预防治疗。由于隐孢子虫（cryptosporidia）所致肝病常见，特别是在年龄较大的病人中，故尚须应用无菌水以利防范。

## T 细胞系统缺陷

### 胸腺发育不全（DIGEORGE 综合征）

这是最常见的染色体缺失综合征（chromosomal deletion syndrome），出生男女婴儿中，受累率也许多至 1:2000～1:4000。胸腺发育不全（thymic hypoplasia）是由于第 3 和第 4 咽囊（pharyngeal pouches）发育失常。甲状旁腺和甲状腺可能也有发育不良。患婴生后 1 月，即可以低血钙性惊厥发作出现。相关异常还有先天性心脏病（右侧主动脉弓及房室间隔缺损），腭裂，口小，人中短（short philtrum），耳位低下，眼距过宽（hypertelorism）等。患儿有学习智障的也较多。

完全性 DiGeorge 综合征极为罕见，患婴也像 SCID 一样，亦可以细菌、病毒和寄生虫感染出现，输血如未经照射处理，可致移植物抗宿主病（graft-versus host disease；GVHD）。DiGeorge 综合征的最常见类型是不完全性 DiGeorge 综合征，胸腺和甲状旁腺的发育不全程度较轻；残留的胸腺组织可能在颈，或在纵隔高位。患者的 T 细胞数可能稍少，但可随年龄增长而增多。细胞免疫（T 细胞对丝裂原和抗原的反应）缺失、减低或正常不一。不完全 DiGeorge 综合征时的血清免疫球蛋白水平按患者年龄尚属正常。

约 90% 病人染色体 22q11.2 区基因缺失达 30 个左右。这样的大缺失可以各种表型出现，包括 Shprintzen 即腭心面综合征（velocardiofacial syndrome）及孤立性心脏流出道缺陷如 Fallot 四联征，动脉干（truncus arteriosus）、主动脉弓断离（interrupted aortic arch）等。诊断 DiGeorge 综合征一般是作原位杂交（in situ hybridization），以探针确定染色体病区。与 DiGeorge 及腭心面综合征相关的其他缺失，还见于染色体 10p13，但这些基因现亦未详。

### 治疗

部分 DiGeorge 综合征婴儿除内分泌和心脏缺陷外，似无需特异治疗。极少数完全性 DiGeorge 综合

征病人,可由 HLA 相同的骨髓移植作免疫重建,还有少数病例是作胸腺组织移植达此目的。

## 联合性缺陷

### 重症联合性免疫缺陷病

重症联合性免疫缺陷综合征(SCIDs)是很多遗传突变引起的,都是T、B细胞免疫及天然杀伤细胞(NK)功能所必需的。所有病例的临床表型都相似。男女SCID患婴,都表现为生长不良,呼吸及胃肠道或皮肤的细菌、病毒或寄生虫感染。机遇性感染包括白色念珠菌、卡氏肺囊虫、非典型分枝杆菌、水痘、巨细胞病毒等皆常见。误用卡介苗(BCG)可致死亡。患者胸腺缺失,淋巴结和扁桃体细微或无。淋巴细胞缺乏是由于T细胞的严重缺失(但可有母体T细胞存在),B细胞及NK细胞则有不同数量,决定于发生的突变类型。由于缺乏T细胞免疫,可由通过胎盘的母体T细胞或由未经照射处理的血液或血制品中T细胞引起GVHD。SCID婴儿几乎都有淋巴细胞缺乏,对丝裂原和抗原无增生反应,血清免疫球蛋白水平低下,无抗体产生。

### 治疗

治疗SCID综合征是由HLA相同供体输入骨髓或干细胞。还可用单体型相同的(haploidentical)骨髓或干细胞(一般都是父母提供)。不是所有病例移植前都须化学灭活术(chemoablation)和GVHD预防处理。SCID是致死性免疫缺陷,务须早期诊断并作移植治疗。

SCID综合征病人也许是基因疗法的最佳人选。矫治少数淋巴细胞前体的基因缺陷,就能产生大量淋巴细胞,预期寿命很长。在体外把基因转移到自体骨髓造血细胞中,可使X连锁SCID获得完全矫治,但有2例发生白血病。①

## 联合缺陷各论

以下讨论几种类型的SCID,另请参考表267-1。

### X连锁隐性重症联合免疫缺陷病(XSCID)

约半数SCID是细胞因子受体共同γ链(γc)包括IL-2,IL-4,IL-7,IL-9,IL-15,IL-21等突变而以X连锁隐性方式遗传的,γc在X染色体上编码。患者表现与它型SCID相似,由于末梢血T细胞和NK细胞数量极少,淋巴细胞数大为减少,B细胞百分数增高。共有的γc链对这些细胞因子受体的亲和性增加,激起受体在细胞内的有效信号传递,如无γc,将同时发生多种细胞因子缺乏,使患者陷于严重免疫缺乏状态。

### JANUS激酶3(JAK3)缺乏

约7%SCID是胞质内激酶Janus激酶3(JAK 3)突变所致。患婴的免疫表型与X连锁SCID相似,B细胞数增多而T及NK细胞几近于无。JAK 3是与共同γ链(γc)相关的必需信号分子,故该酶缺乏的情况与γc链缺陷时相似。

### 腺苷脱氨酶(ADA)缺乏

约15%SCID是此酶(ADA)突变所致。ADA缺乏导致淋巴细胞内腺苷、2'-脱氧腺苷和2'-O-甲基胞苷聚集至中毒水平,而使T细胞死亡。临床上ADA缺乏患婴表型与其他型SCID相似,但还常因骨骼异常而致胸廓畸形,骨和软骨发育不良(chondro-osseous dysplasia)。ADA缺乏者淋巴细胞高度缺乏(<500/$mm^3$),T、B细胞都很少。成人中也有过少数较轻型病例报道,患者T细胞缺陷,CD4 T细胞数极少,并有低丙球血症。

除骨髓和干细胞移植外,还有酶补偿疗法,即以聚乙烯二醇(polyethylene glycol)结合牛的腺苷脱氨酶供用,但疗效较差,故如能作骨髓移植,就不会选用。基因疗法也有尝试,但在试用的少数病例中,收效仍很有限。

### RAG-1和RAG-2缺乏

重组酶(recombinase)活化基因*RAG-1*和*RAG-2*是T、B细胞受体可变区重组所必需的,此酶缺乏时,末梢血中B细胞和T细胞俱缺,但NK细胞仍有。*RAG-1*和*RAG-2*基因突变,能有效阻止T、B细胞抗原受体形成。有些部分型SCID即Omenn综合征病

---

①此处原书为"leahemia",遍查未得,经与本章作者联系,证实确为"leukemia"(白血病)误植。

——译校者

例也有同样基因突变，患者虽有一些 T、B 细胞得到发育，但仍未获得完全免疫功能。

## SCID 与放射敏感性

还有一种 SCID，伴有细胞的放射敏感性（radiosensitivity）增高，这是由于突变基因编码的蛋白涉及 V(D)J 重组和 DNA 修复。

## ZAP-70 缺陷

刺激 T 细胞抗原受体，可使很多细胞底物酪氨酸磷酸化，T 细胞受体 ζ 链即其中之一，此链相关蛋白（Zap-70）突变引起的一种 SCID，可使 T 细胞信号发生选择性缺陷，CD8 T 细胞数极少。

## IL-7 受体缺乏

胸腺基质细胞分泌的 IL-7 对胸腺发育至关重要。IL-7 受体 α 链突变所致 SCID 表型，T 细胞数极少，B 细胞和 NK 细胞数正常或增高。

## CD45 SCID

跨膜蛋白酪氨酸磷酸酶 CD45 与 T、B 细胞抗原受体信号转导有关，病因现仍未详。CD45 突变也能引起 SCID。

## 网状组织发生不全

网状组织发生不全（reticular dysgenesis）是最罕见的重型 SCID 之一，病因现仍未详。患者末梢血和骨髓中淋巴细胞及粒细胞完全缺失，胸腺亦未发育。

## 其他联合免疫缺陷病（CIDs）

除了 T、B 细胞严重缺失的 SCID 综合征外，还有一些较轻的免疫缺陷，有时称为联合免疫缺陷（combined immune defects）。像 SCID 综合征一样，这些婴儿也屡发（或为慢性）窦肺感染，增长不良，腹泻，口腔或皮肤念珠菌病，复发性皮肤感染，细菌性脓毒症，严重水痘及其他病毒感染，淋巴瘤及其他癌症发生率也见增加。

## CID 与嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）缺乏

嘌呤核苷磷酸化酶（purine nucleoside phosphorylase；PNP）促使肌苷（inosine）磷解为次黄嘌呤（hypoxanthine）。像 ADA 缺乏一样，PNP 缺乏病人也有免疫缺陷，主要累及 T 细胞，血和尿中尿酸也大为减少。PNP 缺乏病人的淋巴细胞减少情况也与 ADA 缺乏时相同，T 细胞明显减少，而 NK 细胞增多。T 细胞功能减低，但非缺失。血清免疫球蛋白水平正常或增高。PNP 缺乏常伴有神经改变，患者可有锥体征，伸跖反应，反射亢进或痉挛性双瘫（spastic diplegia）。患儿可因广泛性疫苗反应及水痘感染而夭亡。输入同种血如未经照射处理，可能发生移植物抗宿主病（GVHD）。这是一种致死性病变，虽已作过骨髓和干细胞移植，但收效不大。

## MHC 抗原表达缺陷

这种缺陷有时称为裸淋（巴细胞）综合征（bare lymphocyte syndrome），因为淋巴细胞上没有 MHC 抗原存在。主要类型有 3：(1) Ⅰ类 MHC 缺乏；(2) Ⅱ类 MHC 缺乏；(3) Ⅰ类和Ⅱ类 MHC 联合缺乏。

### Ⅰ类 MHC 抗原缺乏

此型极罕见，患儿生后第 1 年中无病理症候，儿童晚期出现慢性肺病如支气管扩张，肺气肿，支气管阻塞等。患者虽未对系统感染易感，但常因鼻窦受累而有肉芽肿性改变及鼻息肉。$CD8^+$ T 细胞缺乏，但 $CD4^+$ T 细胞未受累。这是由于 6 号染色体上为蛋白 TAP 编码的 MHC 座内两个基因（*TAP-1* 和 *TAP-2*）有一个发生突变。TAP 蛋白与抗原分解析出的肽类自胞质经 Golgi 器至细胞表面Ⅰ类 MHC 抗原的转运有关。

### Ⅱ类 MHC 抗原缺乏

Ⅱ类 MHC 抗原缺乏婴儿常以腹泻（隐孢子虫病所致）、脓毒症、念珠菌病、细菌性肺炎、肠病毒或肺囊虫感染等出现。此病的表型特征是淋巴细胞中度减少，$CD4^+$ T 细胞数极少，$CD8^+$ T 细胞数正常或增高。B 细胞和单核细胞上Ⅱ类 MHC 抗原包括 HLA-DP，-DQ，-DR 等俱缺；血中丙种球蛋白和抗体也减少。淋巴细胞仍能对丝裂原产生增生反应，但对抗原刺激已无反应（anergic）。患者 MHC 基因仍正常，Ⅱ类 MHC 缺乏是由于协调Ⅱ类 MHC 分子在抗原呈递

细胞表面表达的基因突变。这些分子包括一种名为RFX 5的蛋白(结合在Ⅱ类MHC基因启动子区),另一蛋白为RFXAP,还有一种新的Ⅱ类MHC反式活化物(CⅡTA)。

### 伴有血小板减少和湿疹的免疫缺陷(WISKOTT-ALDRICH综合征)及其变异型

Wiskott-Aldrich综合征(WAS)是X连锁隐性遗传病,特征为湿疹、血小板减少性紫癜以及对细菌和其他感染的易感性。婴儿期间常有血性腹泻。血小板小而功能不良。生后第1年,即常有特应性皮炎以及荚膜类细菌感染所致中耳炎、肺炎或脑膜炎。约40%病例有自身免疫性病变。据一份154例回顾性分析,诊断时的平均年龄是21月龄,死时的平均年龄是8岁。适当治疗下,此病的预后已有改善。死亡的主要原因是感染,出血失控,EB病毒性淋巴瘤等。

WAS时血清免疫球蛋白情况不一,典型表现是IgM减低,IgA和IgE增高,血清IgG水平轻度减低。患者以多糖(肺炎球菌)疫苗接种后无反应,同种血凝素效价缺失或明显减少。淋巴细胞常减少,对丝裂原的增生反应减低。

X染色体上为Wiskott-Aldrich综合征蛋白(WASP)编码的基因突变,涉及一种与肌动蛋白多聚化有关的胞质蛋白。肌动蛋白细胞骨架(actin cytoskeleton)在细胞激活后和细胞运动时的形态学改变中,作用至关重要。

除经典型WAS外,还报道过几种突变的变异型,表型不同,所需治疗亦异。第一种变异型是孤立性X连锁血小板减少,特征是血小板减少但无免疫缺陷。另一变异型是X连锁中性粒细胞减少,原因是保守性GTP酶结合域编码的WASP区突变,引起WAS蛋白的组成性活化(constitutive activation)。

以HLA相同手足同胞的骨髓为WAS病人植入,可以矫治血小板和免疫异常,T细胞匮乏性单体型相同的干细胞移植收效较差。脾切除术能使血小板计数提高。预防性抗生素和IVIg也是WAS的常规治疗内容。

### 毛细血管扩张性共济失调(AT)

此症的特征是进行性小脑性共济失调,眼和皮肤毛细血管扩张,慢性窦肺病等。共济失调一般于3岁前出现,毛细血管扩张常在6岁前出现。慢性窦肺感染极为常见。AT病人还很易发生恶性损害。AT病人的淋巴瘤常为B细胞性(B-CLL),白血病则常为T-CLL型。突变基因(*ATM*)起何作用,尚未尽悉,但已知它是一种DNA依赖性蛋白激酶,作用涉及信号转导,端粒(telomere)保持,引发p53依赖性凋亡等方面。

血清IgG 2及IgA水平减低或无,分别见于80%和60%病例。IgA及IgE水平可能减低,IgM水平减低或正常。特异性抗体水平减低或正常。末梢血中淋巴细胞和细胞免疫常减低。窦肺感染程度,并不都与免疫缺乏度平行。胸腺发育不良。多数病人血清中的甲胎蛋白(alpha-fetoprotein)水平增高。此症尚无满意疗法,但对免疫缺陷者常用免疫球蛋白。杂合子携带者的细胞已发现对电离辐射(ionizing radiation)敏感,DNA修复缺陷,并常有染色体改变。患者须回避辐射。

### 软骨毛发发育不良(CHH)

本病为常染色体隐性,特征为短肢性侏儒,毛发细而稀少,常发生严重感染。患者肘关节可能伸展不全,胸部前外侧畸形(Harrison沟),膝内翻(genu varum),腓骨远端比胫骨长出很多。可能发生严重或致死性水痘感染,全身性牛痘反应(generalized vaccinia)以及疫苗相关性脊髓灰质炎。对某些癌症的易患性也已见到报道。疫苗缺陷表现不一,如抗体缺陷所致免疫缺陷,细胞免疫缺陷,SCID等。缺陷是由于一种内切核糖核酸酶(endoribonuclease)突变,此酶至少有两种功能:线粒体DNA合成时促使rRNA断裂,促使核仁的前tRNA断裂。有些SCID表型的CHH病人,骨髓移植可使免疫重建。有些免疫缺陷较轻的病例,已活至成年而无明显感染事件。

## 胞溶通路病变

## X连锁淋巴增生病

X连锁淋巴增生病(X-linked lymphoproliferative disease;XLP)即Duncan病,特征为对EB病毒感染极度敏感,引起严重或致死性传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis),低丙球血症,恶性淋巴瘤等。据一项大型研究,50%病例发生致死性传染性单核细胞增多症(平均年龄2.5岁),33%发生低丙球血症,还有25%发生恶性淋巴瘤。后者以Burkitt型

居多,位于回盲部。原发感染幸免于难的病例,发生多种细胞免疫缺陷,包括T,B,NK细胞等。40岁前100%病例皆已死亡。

XLP的缺陷基因是为一种名为SAP的蛋白(SLAM相关蛋白)编码,正常情况下,它是信号淋巴细胞活化分子(signaling lymphocyte activation molecules;SLAM)的负调节物,活化T、B细胞表面即有此物。免疫反应时,SLAM促使活化T细胞扩增,ASP突变则使淋巴细胞活化失控。有此缺陷的男性,对EB病毒核抗原(EBNA)产生抗体的能力明显减弱,但对病毒衣壳抗原(capsid antigen)的抗体效价自零至明显增高不一。少数XLP病人植入HLA相同的亲缘或非亲缘骨髓后,免疫功能恢复,对EB病毒也能作出正常免疫反应。

### 噬红细胞性淋巴组织细胞病

噬红细胞性淋巴组织细胞病(hemophagocytic lymphohistiocytosis)为罕见常染色体病,临床特征为肝脾大,黄疸,不同神经病征,淋巴结病,贫血,白细胞减少,血小板减少等。T细胞和巨噬细胞产生IFN-γ及TNF-α增多,而T细胞和NK细胞的胞毒作用则减低。骨髓、淋巴结、脾和中枢神经系统皆有噬红细胞作用(hemophagocytosis),网状内皮系统可见非恶性淋巴组织细胞浸润。20%~40%病例穿孔素(perforin)突变,它是胞溶颗粒中的主要蛋白之一。急性治疗可用依托泊苷(etoposide)和皮质类激素,或与环孢素(cyclosporin)合用。同种骨髓移植亦有成功报道。

### CHEDIAK-HIGASHI 综合征(CHS)

本病特征是毛发和眼色素减少所致部分白化病,畏光,眼震。表型还包括中性粒细胞减少,对感染的易感性失常,恶性淋巴瘤等。85%~90% CHS病人发生一种淋巴增生综合征,急进期特征是全身性淋巴组织浸润,发热,黄疸,肝脾大,淋巴结病,全血细胞减少,出血等。CHS是溶酶体运输调节基因*LYST*突变所致。骨髓移植能根治此病。

### GRISCELLI 综合征

本病是罕见常染色体隐性遗传病,皮肤和毛发色素减少,出现白发而毛干中大量色素聚集,黑素细胞中黑素体(melanosome)聚集。患者发生T细胞和巨噬细胞活化失控综合征(uncontrolled T lymphocyte and macrophage activation syndrome),如不作骨髓移植,可致死亡。此病是肌球蛋白Va(myosin Va)编码基因突变所致,它是非常规肌球蛋白族中的一员。

## 干扰素γ相关性免疫缺陷病

播散性卡介苗(BCG)反应和低度分枝杆菌感染除见于T细胞严重缺乏(SCID)者外,还可见于某些未用干扰素-γ(IFN-γ)的细胞因子受体缺陷病人。约半数病例还可发生播散性沙门菌感染,这是另一类胞内毒力较低的细菌,而其他病毒性微生物似不致引起临床病变。突变包括为IFN-γ受体(IFN-γR1)和IL-12受体β1链(IL-12Rβ1)编码的基因。IL-12是促使T细胞和NK细胞产生IFN-γ的强诱导物。这些病人易感分枝杆菌感染,亦可证明IFN-γ在调控中的重要作用。

## 细胞凋亡失常所致病变

### 自身免疫性淋巴增生综合征(ALPS)

此病有自身免疫特征,患者淋巴结和脾明显慢性肿大,这是*FAS*基因(CD95)或FAS配体*FASL*基因(CD95L)突变,造成淋巴细胞凋亡(apoptosis)(细胞编程死亡)缺陷所致。还有一种称为Ⅱ型ALPS的病变,是胍冬肽酶(天冬氨酸特异性半胱氨酸酶)-10(caspase-10)基因突变所致,它是细胞凋亡级联反应中的一员。ALPS平均起病年龄5岁,患者几乎都有颈淋巴结病和脾大。自身免疫性溶血性贫血和自身免疫性血小板减少极常见,患者常作脾切除术。自身免疫症候如溶血性贫血和血小板减少,可能持续到青春期。有些病人可能发生B和T细胞性淋巴瘤。但*FAS*突变不影响患者长期生存,间歇性淋巴结病也可随着时间的推移而减轻。

### 白介素-2受体α链(IL-2Rα,CD25)

此症是IL-12受体α链(CD25)突变所致,它是IL-2高亲和性受体的亚单位,可致机遇性感染。还可发生脾大和肺、肝、肠、骨的淋巴细胞浸润,似乎是淋巴细胞凋亡缺陷所致。同种骨髓移植可使免疫功能恢复。

## 吞噬细胞缺陷病

中性粒细胞缺陷另于本书第163章讨论。临床意义最大的是中性粒细胞缺乏(neutropenia),其次是慢性肉芽肿病(chronic grenulomatous disease)。

## 其他免疫缺陷病

### 免疫球蛋白E过多综合征(HIE)

此症虽已有充分报道,但对其屡发葡萄球菌脓肿和血清IgE浓度大为增高的缺陷原因,所知仍很有限。葡萄球菌脓肿主要发生在皮肤和肺。肺受累极为常见,常引起肺膨出(pneumatocueles)。此症有时可能误作严重特应性皮炎,但HIE起病早得多,而且几乎都有肺受累。HIE病人还能发生皮肤[和指(趾)甲]念珠菌感染,而特应性皮炎一般也无此征。HIE的其他临床症候还有关节伸展过度,脊柱侧凸(scoliosis),骨易断裂,骨质疏松(osteoporosis),中线反常(midline anomalies),颅缝早闭(craniosynostosis),乳牙脱落迟延(由于牙根不吸收),面容特殊(鼻梁宽,面部皮肤粗糙,鼻呈管状隆起)等。此病多为散发,但也有常染色体显性、外显度可变的遗传方式报道。实验室检查特征为血清IgE水平增高(<2000,可能随年龄增长而减低);IgG,IgA,IgM水平皆正常;嗜酸性粒细胞增多;对某些疫苗抗原的回忆性抗体反应(anamnestic antibody response)减低。此病性质仍待澄清。唯一治疗是预防性应用治疗剂量的抗青霉素酶抗生素和对其他感染的酌情治疗。

### 皮肤黏膜念珠菌病和伴有念珠菌病的自身免疫性多内分泌病综合征(APCED)

本病为常染色体隐性或散发,患者指(趾)甲和黏膜有念珠菌病出现。但几乎所有病例的念珠菌感染都不会是系统性,也无其他明显感染。与此密切相关的病变是自身免疫性多腺体病综合征(autoimmune polyglandular syndrome),它也是常染色体隐性病变,病因是“自身免疫调节”(*AIRE*)基因突变,表现为Addison病、甲状旁腺功能减退及其他自身免疫病等。念珠菌病一般在儿童时期即已出现,主要内分泌病在20岁前出现,其他伴随病变至少可能要到年届五旬时才会发生。

APCED的主要生化缺陷现仍未详,但该基因编码的一种新核蛋白,可能涉及转录调节。治疗皮肤黏膜念珠菌病须长期口服抗真菌药。自身免疫方面可按常规调治。

### X连锁免疫性内分泌病(IPEX)

这种X连锁综合征表现为顽固性腹泻,湿疹,糖尿病,甲状腺自身免疫等。可能死于婴幼儿期,但也有长期幸存的男性。此病名为X连锁多内分泌病,并有自身免疫功能失常和腹泻(IPEX)。发生突变的*MP3*或*FOXP3*基因,作用现仍未详。支持疗法为全肠外营养(total parenteral nutrition),必要时胰岛素,酌为输血。激素和环孢菌素长时免疫抑制疗法亦曾选用,并有一定效益。HLA相同家属的同种骨髓移植已有成功报道。

### 补体缺乏

除先天性即遗传性淋巴细胞病外,几乎所有补体组分都有遗传决定的缺乏报道。C2,C3,C5,C6,C7等补体组分缺乏的特征是对感染特别易感,本书第45章已有详述。最常见的补体缺陷是C1抑制物,可致遗传性血管性水肿。

## 免疫功能的测试方法

疑有原发性免疫缺陷的病人,比实有此病的肯定要多。因此在选择免疫检查时要根据病人情况,也要使病人知情,还应考虑成本效益,分期有序进行。临床病史和病人年龄都能指导实验室检查。已有很多严重病症(机遇性感染,生长严重停滞)的患婴,检查细胞免疫系统是当务之急,应尽快实施。全血细胞计数是最有启示意义的检查项目,因为大多数SCID婴儿和严重DiGeorge综合征病儿,都有淋巴细胞缺乏(lymphopenia)。淋巴细胞绝对计数正常的病人,存在严重T细胞缺陷的可能性微乎其微。血小板计数正常可以除外Wiskott-Aldrich综合征,中性粒细胞绝对计数正常则可排除中性粒细胞缺乏。检查免疫系统最好分期进行,首先作基础性筛查,再酌情进行更

表 267-4

免疫缺陷的实验室检查

| | 初查 | 再查 |
|---|---|---|
| 抗体或免疫球蛋白(Ig)缺乏 | 免疫球蛋白定量:IgG,IgA,IgM<br>既往免疫接种已有抗体:破伤风,白喉,风疹,流感杆菌,脊灰同种血凝素(IgG 亚类水平) | IgE 水平,B 细胞数<br>肺炎球菌多糖疫苗的抗体反应 |
| T 细胞或细胞免疫缺陷 | 淋巴细胞总数<br>迟发型皮肤过敏试验 | T 细胞和亚群计数<br>对丝裂原、抗原,同种(异基因)细胞的增生反应<br>活化分子的获得;染色体 22 缺陷的原位杂交 |
| 吞噬细胞 | 白细胞计数和形态,IgE 水平 | 四唑氮蓝(NBT)还原;或流式细胞计数的氧化爆发 |
| 补体 | CH50,C3,C4 水平 | 个别补体水平 |

复杂的测试项目。实施方法见表 267-4。

## 病史和初查项目

除初步病史和体检(包括身高和体重)外,首先要作的检验是全血细胞计数和分类。初诊时还须收集过去所有病史记录,病理报告或载玻片,以及过去培养和 X 线记录。免疫缺陷特别是已持续一定时间的,常已累及肺,因此即使胸片正常,肺功能试验亦不可少。

## 血清免疫球蛋白和抗体生成

由于抗体缺乏病比其他免疫缺陷更为常见,因此要更多关注免疫球蛋白和抗体检查,特别是对年龄较大的儿童和成人。这方面检测项目如血清 IgG,IgA,IgM 定量(与年龄相当的对照者比较)。血清蛋白电泳和免疫电泳对此无何助益。血清 IgG 亚类可能有助,而特异性抗体生成试验则不可少,蛋白和多糖抗原的抗体生成反应都须检查。拟作免疫球蛋白治疗时,这类检查尤其重要,否则如已先给免疫球蛋白,就很难确定是否需要作此治疗,除非先行停止治疗,5 月或更长时间后再来复查抗体生成反应。测定对蛋白抗原的 IgG 抗体反应,可作白喉、百日咳、破伤风("白百破")(DPT)、DT 或 dT 免疫前、后(3~4 周)抗体效价测定。由于多数病人都已作过一期"白百破"免疫,因此这是测试回忆性抗体反应。疑有免疫障碍的病人,禁用活病毒疫苗免疫,包括麻疹,流行性腮腺炎,风疹,一切减毒脊灰疫苗,卡介苗(BCG),水痘疫苗等。检测多糖抗原的抗体反应,可用非蛋白结合性肺炎球菌疫苗,测定接种前和免疫 3~4 周后的抗体效价。2 岁以下幼儿对碳水化合物抗原的抗体反应一般都很差,抑制状态可能持续到 5 岁。也可以同种血凝素(抗 A 或抗 B 血型物)来测试抗体生成。2 岁以上就能对此发生抗体反应,效价常在 1:16 以上。

## 迟发性变态反应

迟发型变态反应皮试(delayed-type hypersensitivity skin tests)常用于检测 T 细胞功能,在一般性筛查中应用甚广。虽然试验结果不是都很好解释,但仍能从中得到一些启示。成人约 85% 会有一种以上阳性反应,但这样的皮试对 2 岁以下婴儿不适用。回忆抗原试验阳性,可以排除较重 T 细胞缺陷。

## T、B、NK 细胞定量

即以单克隆抗体如流式细胞术(flow cytometry)鉴定 T 细胞、B 细胞、T 细胞亚群、NK 细胞和单核-巨噬细胞,并与实验室确定的年龄相似的正常对照值比较,分析淋巴细胞表型。

## T 细胞功能试验

即由体外测试对丝裂原、抗原或同种(异基因)细胞的增生反应,评估 T 细胞功能状况,此时细胞都转化为胚细胞样大小的细胞,合成 DNA,最终发生细胞分裂,可以不同方式测定。丝裂原是植物提浸物,促使 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞分裂;测试特异性 T 细胞反应,常用特异性抗原,破伤风,白喉,念珠菌等。阳性反应须与抗原充分接触后才会出现。出生 1 年内

婴儿,很少会对抗原刺激产生增生反应。

## 检测补体缺乏

补体蛋白缺乏虽不常见,但它能引起复发性细菌感染。筛查试验包括完全溶血补体(即 CH50)和血清 C3、C4 水平。重要的是血清或血浆都要在最利于测试的情况下送达实验室。

## 多核白细胞分析

除中性粒细胞缺乏外,多核白细胞主要病变是慢性肉芽肿病(CGD)。如有提示病史,初诊时即应想到这一诊断。四唑氮蓝(nitroblue tetrazoliun)试验(NBT)是筛查 CGD 的经典性测试项目,但在很多实验室中已被流式细胞术取代,后者更适于临床样本的检验。

## 今后展望

近 10 年来很多原发性免疫缺陷的遗传和分子基础已被澄清,鉴定的新综合征数也在不断增加。这些重大进展说明现在对这类病变的诊断要精密得多,也能提出针对性更强的新疗法。近来对这些"大自然实验"的分析,也为基础免疫学家开拓了新的研究领域,对很多以器官为基础的免疫性疾病有了更加深刻的认识。预计今后一个时期里,还会有更多免疫缺陷及其遗传基础得到揭示,有些一直未被阐明的复杂免疫缺陷病也将被破解和澄清。

## 推荐阅读

Buckley RH. Advances in immunology:Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med,2000,343:1313 - 1324.

淋巴细胞缺陷引起的原发性免疫缺陷病综述。

Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol,1999,92:34 - 48.

分析 248 例普通可变型免疫缺陷病例的临床和免疫学特征,指出死亡与 IgG 水平低,末梢 B 细胞数量少,T 细胞反应功能差等有关。

Fischer A. Primary immunodeficiency diseases:An experimental model for molecular medicine. Lancet,2001,357:1863 - 1869.

作者分析的约 100 例原发性免疫缺陷病例中,约 75% 可由分子探针作出可靠诊断。

Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency(CVID). Clin Exp Immunol,2000,120:225 - 231.

选择性免疫球蛋白 A(SIgAD)和普通可变型免疫缺陷(CVID)的综述。

(王贤才 译;王小磊,曾曹宁,吕媛媛 校)

# 第 268 章
# 变应性鼻炎

Richard D. deShazo

## 定义

变应性(过敏性)鼻炎(allergic rhinitis)是以发作性喷嚏、眼鼻腭刺痒、鼻溢和鼻塞为特征的症候群。常伴有后鼻滴注(postnasal drip)、咳嗽、激惹和疲劳。吸入空气中传播的抗原(变应原)后发生症状(此前已接触过该抗原,并已产生 IgE 抗体)。这些 IgE 抗体与呼吸道黏膜中肥大细胞和末梢血中嗜碱性粒细胞上的 IgE 受体结合,当这些表面的 IgE 分子与变应原连接时,肥大细胞即释出预成和颗粒相关性化学介质。它们还能产生其他介质和细胞因子,引起鼻内炎症,与变应原持续接触,则可引起慢性症状。

## 流行病学

变应性鼻炎是常见病,所有就诊者中,至少2.5%为此症患者,学生以此而缺课的每年达 200 万天,职工病休 600 万天,工作受到限制的天数更多,每年约达2800 万天。每年因变应性鼻炎而支付的处方与非处方药达 24 亿美元,医生每年开出的账单亦达 11 亿美元,总计每年直接和间接支出达 70 亿美元。美国人中,10% ~20% 皆有此症,城市的流行率还在攀升。5 岁以下儿童患病率最低,成年早期发生最多(美国 24%),此后下降。4 年缓解率据报道男子为10%,女子5%。

## 临床表现

急性变应性鼻炎者,鼻黏膜肿胀而苍白、发蓝,与变应原慢性接触则可使黏膜发红而发硬。鼻前可见清晰鼻溢,鼻塞时,即向鹅卵石样咽后部滴注。鼻分泌物 Giemsa 或 Hansel 染色所见细胞,以嗜酸性粒细胞为主,鼻有横皱、硬腭高拱(highly arched palate)、口腔呼吸和牙咬合不良等皆常见,特别是儿童。眼下皮下组织静脉扩张,可形成“变应性黑眼圈”(allergic shiners)。化脓性鼻炎、化脓性后鼻滴注和上颌牙痛是提示并发鼻窦炎的独立病征。

## 并发症和相关性

变应性鼻炎时发生的鼻的变应性炎症,可使窦口鼻道复合体(sinus osteomeatal complex)阻塞,引起鼻窦炎(sinusitis)(图 268-1)。由此引起的上颌窦炎多达30%,慢性鼻窦炎 78% 都是这一机制引起的。变应性鼻炎还可伴有其他常见变应性疾患,包括变应性结膜炎、变应性哮喘、特应性皮炎(湿疹)等。28% ~50% 哮喘病人和约 30% 湿疹病人,伴有变应性鼻炎。这些情况被称为“特应性疾病”(atopic disease),而有此情况的患者即为“特应性”(“特异反应性”)个体。

## 鉴别诊断

鼻炎症候可分为变应性、感染性、常年性非变应性和其他等类(表 268-1)。变应性鼻炎应与它型鼻炎区分开来,因为治疗途径是不同的。短时接触吸入性变应原如猫涎液蛋白、马皮屑、鼠尿蛋白、花粉、室内尘螨粪便等引起的急性变应性症状,很易诊断为**急性变应性鼻炎**。如与变应原的接触是季节性的,如春季的草木花粉(“玫瑰热”),秋季的豚草花粉(“花粉症”),则症状的发生是可预见和可再现的,可根据病

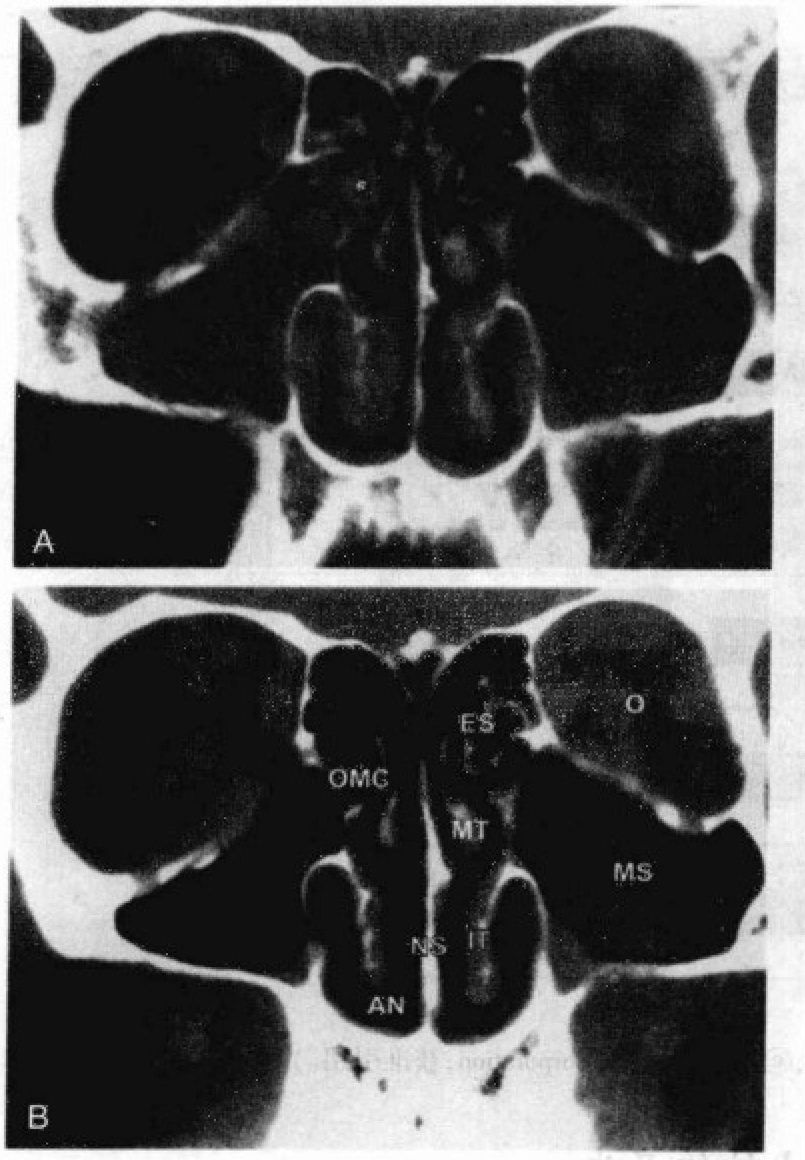



**图 268-1**　一位变应性鼻炎病人的冠状面计算机断层摄影(CT)。A,右上颌窦(MS)不透线,右窦口鼻道复合体(OMC)因变应性炎症引起的弥漫性肥大而阻塞。B,局部(鼻)应用皮质激素和口服抗组胺药6周后,OMC阻塞几近完全消失。AN = 鼻前孔;ES = 筛窦;IT = 下鼻甲;MT = 中鼻甲;NS = 鼻中隔;O = 眶。(仿 Orlandi RR, Kennedy DK. Am J Med Sci, 1998, 316:29 - 38.)

史诊断为**季节性变应性鼻炎**(图 268-2)。如与变应原的接触是慢性的,则为**常年性变应性鼻炎**(perennial allergic rhinitis)。这是亚热带地区常见的类型,花粉传播季节长,真菌和尘螨变应原长年存在,还有职业性变应原接触。常年性变应性可能很难与非变应性鼻炎鉴别,须作某些测试,才能作出准确诊断(见后文)。所有鼻炎病人中,11%有季节性症状,其中78%显然为变应性病因。约33%鼻炎病人症状为常年性,并有季节性加剧,他们中间,约68%可能为变应性病因,56%鼻炎病人只有常年症状,其中约半数病人的症状可以归咎于变应原。变应性鼻炎病人大多都有变应性症状激发因素、鼻分泌物中嗜酸性粒细胞多、对吸入变应原有特异性 IgE 和有变应性疾病的家族史。

鼻嗜酸性粒细胞增多症(nasal eosinophilia)不能用于变应性鼻炎的诊断,因为非变应性鼻炎亦可有此情形,即鼻嗜酸性粒细胞增多性非变应性鼻炎综合征(NARES)。约15%鼻炎为 NARES,特征为症状常年性,患者平均年龄(39岁)比变应性鼻炎(25岁)大,鼻刺激和喷嚏症状也较轻。鼻分泌物清晰,嗜酸性粒细胞含量 >25%,但嗜酸性粒细胞在此病中的作用仍未明了。50% NARES 病人还有鼻窦炎,33%病例有鼻息肉,14%病例有哮喘。通常没有针对吸入变应原的 IgE。另一常见的常年性非变应性鼻炎,通常称为血管舒缩性鼻炎(vasomotor rhinitis)。患者主要反映慢性鼻充血,可因温度和相对湿度迅速改变、臭味或饮酒而加剧。有些证据提示鼻自主神经系统可能有功能失常。如皮肤的温度刺激可能引起鼻的异常反应;局部应用乙酰胆碱类药物,亦可使鼻过于敏感。鼻刺痒及喷嚏虽少,但头痛、嗅觉丧失和鼻窦炎则甚常见。家族性变应史及变应症状触发因素皆罕见。对吸入变应原的速发型过敏皮试和鼻嗜酸性粒细胞增多也很少阳性。萎缩性鼻炎是老人的鼻黏膜进行性萎缩综合征,患者反映鼻慢性充血,经常感到不良

**表 268-1**

**鼻炎的分类**

| |
|---|
| **变应性** |
| 急性 |
| 季节性 |
| 常年性 |
| 职业性 |
| **感染性** |
| 急性:病毒性,细菌性 |
| 慢性 |
| 　特异性:细菌性,真菌性 |
| 　非特异性:与免疫缺陷有关(抗体缺乏,纤毛失常) |
| **常年性非变应性** |
| 特发性(血管舒缩性鼻炎) |
| 嗜酸性粒细胞增多的非变应性鼻炎(NARES) |
| **其他类型** |
| 激素性:妊娠,甲状腺功能减低等 |
| 药物性:与阿司匹林及降压药有关(药物性鼻炎) |
| 食物:味觉性,IgE 诱导性,食品防腐剂诱发性 |
| 萎缩性鼻炎(臭鼻杆菌) |
| 机械性:鼻甲肥大,鼻中隔偏曲,异物,鼻息肉 |
| 肉芽肿性:Wegener 肉芽肿病,结节病,中线肉芽肿 |

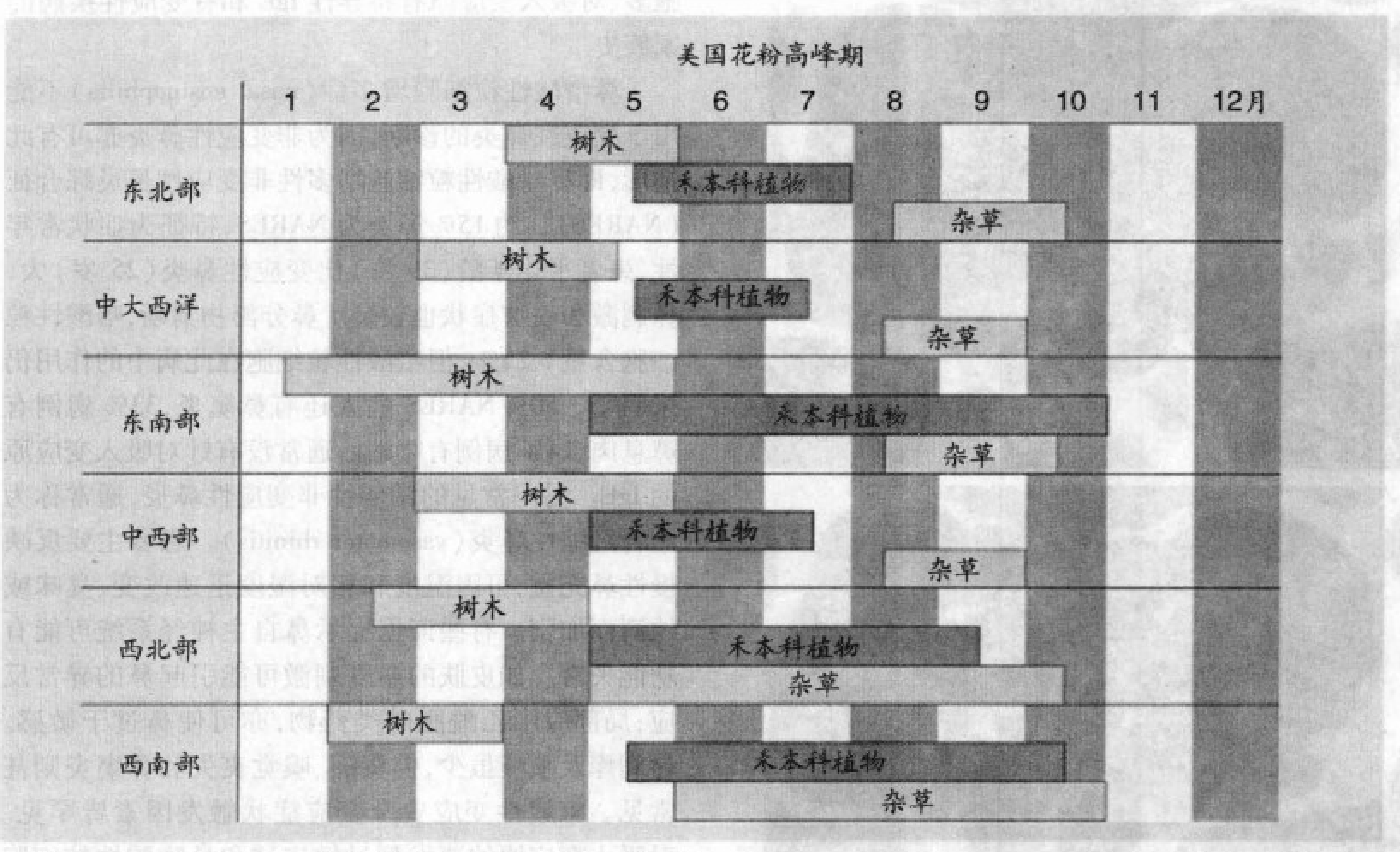



**图 268-2** 美国花粉传播的高峰时期。(由 Fisons Pharmaceuticals,© 1989,Fisons Corporation;获准引用。)

气味。药物性鼻炎是长期应用缩血管性鼻雾化剂或鼻内吸食毒品(可卡因)的并发症,可以发生慢性鼻阻塞和鼻炎症,体检时可见鼻黏膜呈牛肉样红色。孕妇鼻炎和与口服避孕药及甲状腺功能减退有关的鼻炎,都是与激素有关的鼻塞。降压药亦可有鼻塞的副作用。单侧鼻炎或鼻息肉,很少见于无并发症的变应性鼻炎时。单侧鼻炎提示可能为异物、肿瘤或息肉所致鼻塞,而鼻息肉的存在则可提示慢性鼻窦炎、阿司匹林过敏、囊状纤维变性(cystic fibrosis)及纤毛失动综合征(immobile cilia syndrome)。

## 变态反应发生机制

变应性疾病的表达,反映外显率不全的常染色体显性方式遗传,表现在吸入变应原后,即能产生高水平变应原特异性 IgE,而 IgE 反应似由免疫反应基因控制,该基因位于 6 号染色体上主要组织相容性复合体(MHC)内。特应性(atopy)的免疫学机制,已在小鼠模型和人类作过研究,主要似为反应各组分的表达,与辅助性 T 淋巴细胞的 Th 2 型相关,归纳如下:

### IgE 的产生

对变应原致敏,才能产生 IgE(图 268-3)。变应原吸入后,首先须由抗原呈递细胞内在化,这些细胞有巨噬细胞、树突细胞、活化 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等。变应原经处理后,其片段即随宿主抗原呈递细胞 Ⅱ 类(MHC)分子,呈递给 $CD4^+$ T 淋巴细胞。后者具有对特定 MHC-肽复合物为特异性的受体,相互作用后,即可使 $CD4^+$ 细胞释出细胞因子。

辅助性 T 淋巴细胞($CD4^+$)似有两类:Th 1 和 Th 2。如果识别变应原的 $CD4^+$ 细胞是 Th 2 类,就会释出一套特异介质,包括 IL-4、IL-5、IL-9。在抗原识别过程中,虽也有其他细胞因子如 IL-2、IL-3、IL-10、IL-13 和粒细胞-巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)等释出,但不是 Th 2 类活化的特异产物。IL-4、IL-5、IL-6 是与 B 细胞增生和分化有关的细胞因子。以其变应原特异性 IgM 可变区结合位点与变应原结合的活化 B 淋巴细胞,在这些细胞因子的刺激下增生,分泌 IgM。Th 2 细胞分泌的 IL-4、IL-6、IL-10 和 IL-13,则促使 B 细胞经同种型切换(isotypic switching)合成 IgE 抗体。这种特应性看来是偏向Th2型反应的遗传素质

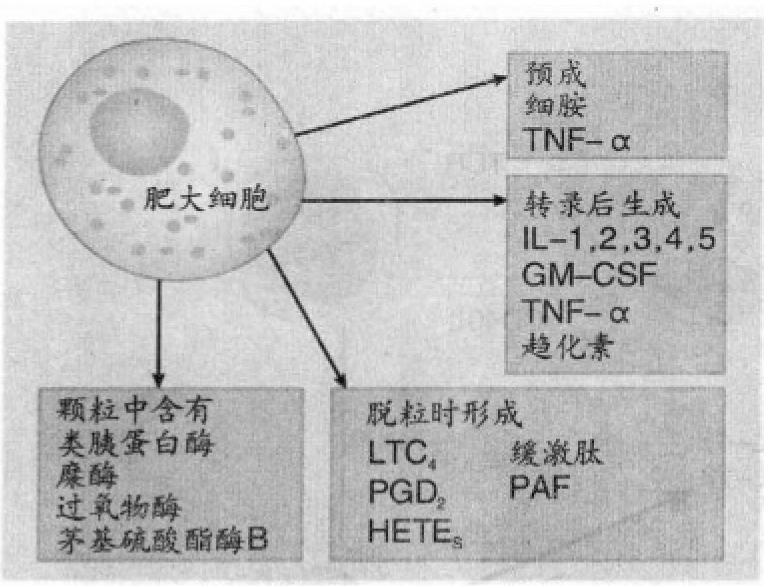



**图 268-4** 肥大细胞介质。(GM-CSF = 粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子;HETE = 羟基二十碳四烯酸;IL = 白介素;LT = 白三烯;PAF = 血小板活化因子;PG = 前列腺素;TNF-α = 肿瘤坏死因子-α。)

(predisposition)造成的,由此导致大量变应原特异性 IgE 的产生。

### 与肥大细胞和嗜酸性粒细胞的结合

针对某一变应原合成的特异性 IgE 抗体分泌后,即与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合。当变应原由鼻吸入后,变应原或半抗原-变应原复合物即与肥大细胞表面这些变应原的特异性细胞结合性 IgE 抗体形成交联,从而迅速发生脱粒和介质释出。

肥大细胞介质有预成的,与颗粒偕在,或在脱粒时生成,也有的是转录后产生的(图 268-4)。最重要的预成介质是组胺,正常志愿者鼻内喷入此物,能使急性变应性鼻炎的一切症状再现。组胺可使血管舒张,引起鼻充血、分泌黏液,血管通透性增加,由此又可引起组织水肿,并因感觉神经纤维的刺激而打嚏。肥大细胞上 IgE 抗体的交联,激活磷脂酶 $A_2$,而由细胞膜磷脂的 $A_2$ 位点释出二十碳四烯酸(花生四烯酸)(arachidonic acid)。后者再由肥大细胞经环氧合酶途径(cyclooxygenase pathway)代谢为前列腺素和血栓烷介质,或由脂氧合酶途径代谢为白三烯(leukotrienes)。降解期间的产物有前列腺素 $D_2$($PGD_2$),硫肽物白三烯 $LTC_4$,$LTD_4$,$LTE_4$(过敏反应的慢反应物),血小板活化因子(PAF),缓激肽等。$PGD_2$ 是肥大细胞而非嗜碱性粒细胞合成的,它在引起鼻充血中的作用,似比组胺更为强烈。PAF 是强烈的趋化因子,硫肽物白三烯和缓激肽都有血管活性。有一种白三烯即 $LTB_4$,是作用最强的趋化因子。

正常鼻黏膜下层,肥大细胞含量达 7000/$mm^3$,而在鼻上皮中只有 50/$mm^3$。在变应季节,鼻上皮中肥大细胞总数是稳定的。鼻肥大细胞主要为结缔组织肥大细胞,位于鼻固有层里,但有 15% 在上皮而称为黏膜肥大细胞。黏膜肥大细胞表达类胰蛋白酶(tryptase)而无食糜酶(chymase),变应性鼻炎时可在 Th2细胞因子影响下增生。变应性鼻炎病人鼻浅表上皮每份样本中的嗜碱性粒细胞(肥大细胞与嗜碱性粒细胞)数;比非变应者上皮多出 50 倍以上。毛细血管后小静脉附近肥大细胞浓度增加,并使该处血管通透性增加;感觉神经附近亦增加,引起喷嚏反射;腺体附近增加,则可促使腺体分泌。

变态反应一旦开始,肥大细胞即见扩增,不但释出血管活性物质,还有细胞因子释出,包括 GM-CSF、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、转化生长因子 β(transforming growth factor β)、IL-1 ~IL-6、IL-13 等。这些细胞因子促使 IgE 产生,肥大细胞和嗜酸性粒细胞生长,利于细胞趋化和存活。如 IL-5、TNF-α 和 IL-1 增加内皮上黏附受体的表达而促进嗜酸性粒细胞的活动。而嗜酸性粒细胞分泌的 IL-1,又有利于 Th2 细胞增生和肥大细胞生长因子 IL-3。嗜酸性粒细胞释出氧自由基(oxygen radicals)和蛋白(包括嗜酸性粒细胞主碱蛋白)则对鼻上皮有毒性作用。

## 鼻变态反应的发生机制

### 鼻的解剖和生理

正常情况下,气道中气流阻力约 50% 在鼻。鼻为假复层上皮,其下以基膜与深层的黏膜下层分开。黏膜下层有黏液、浆黏液和浆液腺。小动脉、微动脉和动静脉吻合支决定局部血流,作为容量血管的静脉和海绵窦(cavernous sinusoids),决定鼻通畅性。海绵窦紧靠毛细血管和小静脉下方,以鼻下甲和中甲最为密集,含有交感神经系统调控的平滑肌细胞。剔除交感神经张力可使这种窦状勃起组织充血,而胆碱能性刺激也有此作用,但较弱;它可使动脉扩张,促使血浆蛋白向腺体被动扩散,并由黏液腺主动分泌。

变应性鼻炎病人经鼻变应原激发后,还从鼻分泌物中检出一些新的神经递质,包括 P 物质、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide)和血管肠肽

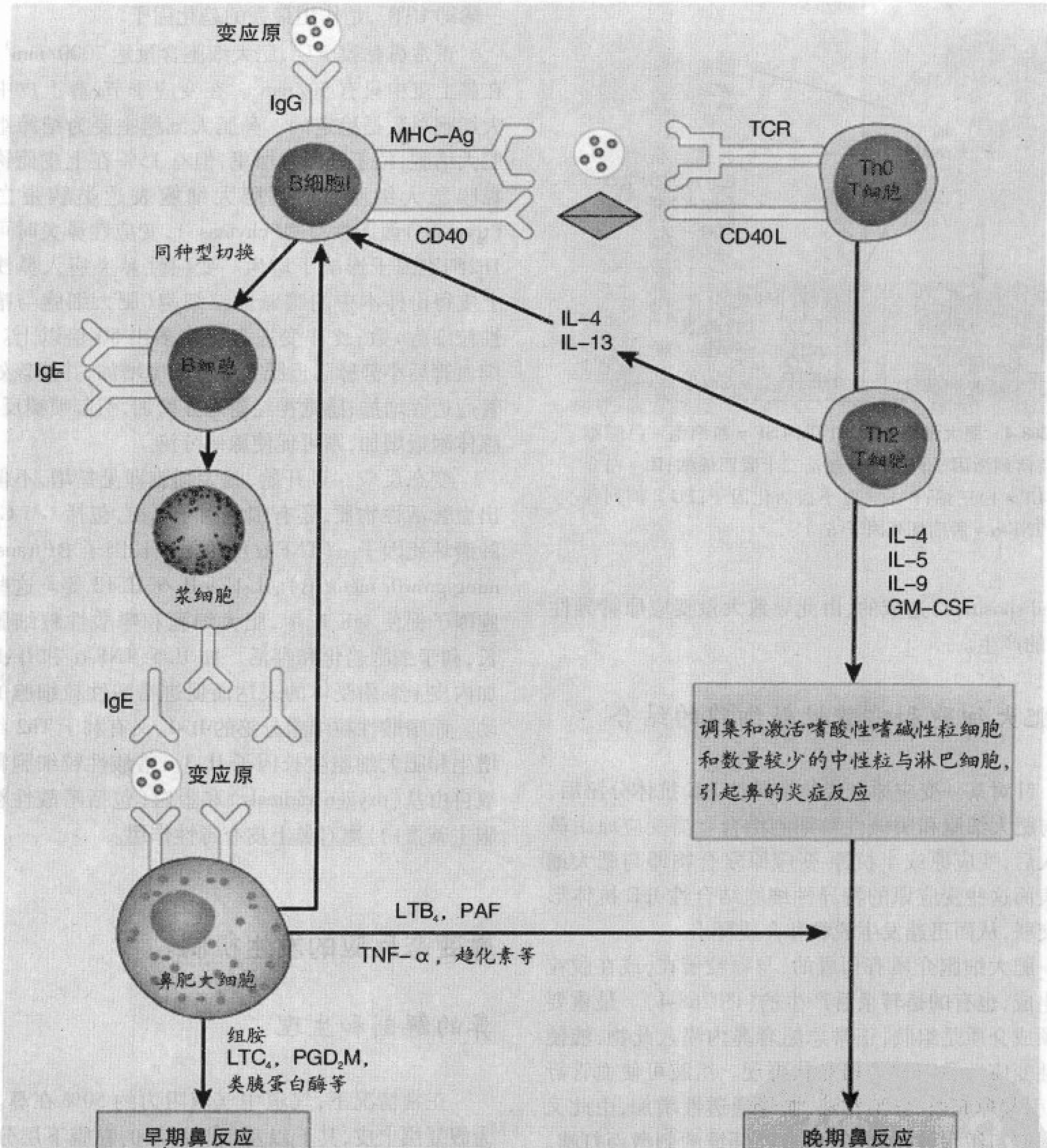



**图 268-3** 变应性鼻炎的病理生理。变应原由抗原呈递细胞(如巨噬细胞或 B 淋巴细胞)随主要组织相容性复合体(MHC)蛋白，呈递给 Th 2 辅助性 T 淋巴细胞。对特应性个体，此过程即可导致细胞因子的产生，如白介素-4(IL-4)、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13 等。由这些 Th 2 淋巴细胞产生的 IL-4，协同其他细胞因子，诱导 B 细胞向 IgE 的同种型转换。这种转换需要 T 细胞的接触依赖性帮助，即 B 细胞上 CD40 分子和 T 细胞上 CD40 配基(CD40L)的相互作用。产生变应原特异性 IgE 的 B 细胞，成熟为产生 IgE 的浆细胞，产生的 IgE 即与鼻黏膜中的肥大细胞结合。吸入的变应原与肥大细胞上的 IgE 分子桥接，促使肥大细胞脱粒，释出预成介质。这些介质诱发的**早期鼻反应**，表现为打嚏、刺痒、鼻塞等。2～6 小时后，肥大细胞再次释出介质，以上症状再次出现。这种后期反应与鼻内炎症性反应和症状的发生有关。肥大细胞释出的趋化因子如白三烯 $B_4$($LTB_4$)和肥大细胞、Th 2 淋巴细胞释出的细胞因子，促使炎症的发生。这些细胞因子上调细胞黏附受体如上皮细胞上的胞间黏附分子 1 及血管内皮上的黏附分子，促使炎症细胞向鼻黏膜迁徙，对嗜酸性粒细胞分化、激活和存活亦有促进作用。(GM-CSF = 粒细胞 - 单核细胞集落刺激因子；PAF = 血小板活化因子；TCR = T 细胞受体；TNF = 肿瘤坏死因子。)

(vasointestinal peptide)。逆行刺激(antidromic stimulation)鼻中感觉神经纤维,能释出多种神经递质,包括可使血管通透性增加的P物质。由于神经递质还能改变局部血流和腺体分泌,因此在鼻炎的发生中可能起到重要作用。

### 速发和迟发鼻反应

对豚草(ragweed)敏感的人,鼻黏膜接触豚草(鼻激发)立即发生喷嚏和鼻刺痒,炎症性介质浓度也明显增加。鼻冲洗液中,含有组胺、$PGD_2$、激肽原产物甲苯磺酰精氨酸甲酯(TAME)、类胰蛋白酶、激肽和硫肽白三烯。打喷嚏与鼻洗液中可测组胺、TAME和$PGD_2$的出现有相关性。约1小时后,$PGD_2$和组胺水平回到基线,TAME浓度仍增高。此时对鼻黏膜取样活检,可见脱粒肥大细胞增多。

变应原初袭后2~6小时,可因肥大细胞介质再次释出而使症状再现,此时肥大细胞产生细胞因子亦达高峰。季节性鼻炎病人在变应原对鼻的激发下,约50%都有这种后期鼻变态反应发生。速发反应时的介质水平增高,亦于此时再现,但$PGD_2$除外,此时已不复检得。因此嗜碱性粒细胞在迟发性反应中看来只起部分作用,因为肥大细胞和嗜碱性粒细胞都能产生组胺,而$PGD_2$只能由肥大细胞产生。变应原激发后3~11小时,进入鼻黏膜的嗜碱性粒细胞明显增多,也能支持这种观念。此时中性、单核和嗜酸性粒细胞也大量进入鼻黏膜。鼻分泌物中,还能检测到嗜酸性粒细胞阳离子蛋白和其他嗜酸性粒细胞产物的增多。这种炎症反应据认为就是症状复发和转为慢性变应性鼻炎的原因。

变应原刺激后,淋巴细胞仍是鼻黏膜中的主要细胞。它们主动录制IL-3、IL-4、IL-5和GM-CSF信息,增加IL-2受体表达。变应原激发后的鼻洗液中,还已发现IL-1~IL-5和GM-CSF。

### 引发鼻反应和反应亢进

持续接触花粉,可使鼻黏膜持续发炎。这样的病人接触少量变应原("引发",priming)和非特异性刺激物("反应亢进",hyperreactivity),即可发生鼻炎症状。临床结果是:接触低浓度变应原和刺激物(如颗粒性污染物和挥发性物质),亦可使鼻炎症状持续不已,甚至在花粉高峰季节过去后,亦难幸免。

## 诊断

根据接触已知变应原后的典型症状史,即可作出诊断。相关体检所见,如速发过敏型皮试或放射变应原吸附试验检出变应原特异性IgE和回避变应原收效良好等,亦可支持诊断。但首先要做的是鉴定引起症状的变应原。

## 治疗

### 变应原的鉴定和回避

仔细了解家庭和工作环境,常有启示。如果症状发生很快,如接触猫或职业性变应原后立即出现症

**表 268-2**

**美国现有鼻内应用的激素**

| 药名(商标名) | 剂量 | 儿童可用年龄(岁) |
|---|---|---|
| 地塞米松磷酸钠(dexamethasone sodium phosphate; Decadron, Turbinaire*) | 每侧鼻孔各2发(168 μg)每日2~3次;极量1008 μg/d | >6 |
| 氟尼缩松(flunisolide; Nasalide) | 每侧鼻孔各2发(50 μg)每日2~3次;极量400 μg/d | >6 |
| 倍氯米松双丙酸酯(beclomethasone dipropionate; Beconase, Vancenase, Beconase AQ, Vanconase AQ) | 每侧鼻孔各1发(42 μg)每日2~4次;极量336 μg/d | >6 |
| 曲安奈德(triamcinolone acetonide; Nasacort) | 每侧鼻孔各2发(110 μg)每日1次;极量440 μg/d | >6 |
| 布地奈德(budesonide; Rhinocort) | 每侧鼻孔各2发(64 μg)每日1次;极量256 μg/d | >6 |
| 氟替卡松(fluticasone; Flonase) | 每侧鼻孔各2发(100 μg)每日1次;极量200 μg/d | >4 |
| 糠酸莫米松一水化物(mometasone furoate monodydrate; Nasonex) | 每侧鼻孔各2发(50 μg)每日1次;极量不详 | >12 |

*只限短期应用。

**表 268-3**

**代表性抗组胺药***

| 药物 | 镇静作用 | 抗组胺作用 | 用药间隔(小时) |
|---|---|---|---|
| 乙醇胺类 | | | |
| 氯马斯汀(clemastin;Tavist) | 2+ | 1~2+ | 12 |
| 苯海拉明(diphehydramine;Benadryl) | 3+ | 1~2+ | 6~8 |
| 乙二胺类 | | | |
| 美吡拉敏(pyrilamine;Histadyl) | 1+ | 1~2+ | 6~8 |
| 烷基胺类 | | | |
| 扑尔敏(chlorpheniramine;Chlor-Trimeton) | 1+ | 2+ | 4~6 |
| 吩噻嗪类 | | | |
| 异丙嗪(promethazine;Phenergan) | 3+ | 3+ | 6~24 |
| 哌啶类 | | | |
| 氯雷他定(loratadin;Claritin)† | ± | 2~3+ | 24 |
| 地雷他定(desloratadine;Clarinex) | ± | 2~3+ | 24 |
| 非索那定(fexofenadine;Allegra)† | ± | 2~3+ | 12~24 |
| 阿托他定(azatadine;Optimine) | 2+ | 2+ | 12 |
| 赛庚啶(cyproheptadine;Periactin) | 3+ | 2+ | 8 |
| 哌嗪类 | | | |
| 羟嗪(hydroxyzine;Atarax) | 3+ | 3+ | 12 |
| 西替利嗪(cetirizine;Zyrtec)† | 1+ | 2~3+ | 24 |
| 其他 | | | |
| 氮草斯汀(azelastine)‡ | ± | 2~3+ | 12 |
| 左卡巴斯汀(levocabastine)‡ | ± | 2~3± | 12 |

* 表中抗组胺药皆有特定禁忌证,用药前注意阅读厂家说明。

† 第二代抗组胺药。

‡ 鼻喷雾剂。

作用分1~4级。

状,则鉴定“元凶”可能简便易行。但对常年性鼻炎,由病史鉴定变应原可能很难。在这些情况下,精心运用速发型过敏性皮试(刺皮试验〈prick skin tests〉),不失为鉴定变应原特异性 IgE 的迅速、安全而价廉的测试途径。敏感者以适选树木、禾本科植物或野草花粉浸液,真菌、室内尘螨或动物变应原测试,20 分钟内,皮肤测试区即可出现风团潮红反应(wheal-and-flare reaction)。放射性变应原吸附试验(RAST)可由血清样本提供类似信息,可用作替代试验,但敏感性较差,且费用更高。血清 IgE 总水平(增高只见于 30% ~40%病例)和末梢血中嗜酸性粒细胞计数都不够敏感,不能用于变应性鼻炎的常规诊断。鼻涂片染色检查嗜酸性粒细胞,有助于把诊断范围压缩到变应性鼻炎及 NARES;中性粒细胞增多(>50%)则与鼻窦炎有关。

防范变应原的简易措施如保持相对湿度于 50% 以下,以限制室内尘螨和真菌生长;避免接触刺激物(如吸烟的烟雾)等。空调(air conditioners)能使室内空气中花粉、真菌和尘螨变应原浓度减低。室内尘螨粪便是常年性变应性鼻炎的最常见病因,为防止接触可用塑料床单把被褥、枕头、弹簧床等覆盖,每周以 70℉以上温水清洗一次。还可用人工合成物制成的枕头。毛皮宠物不可进入室内,除非已由试验证明不是引起症状的原因。

## 药物治疗

如回避变应原未使病情改善,下一步合理处置即抗组胺治疗。皮质激素口服或注射,一般可使变应性鼻炎症状完全消失,但因治疗可能带来的并发症,因此很少用于变应性鼻炎的治疗,除非是在非常个别的情况下。但鼻内局部应用激素,如按推荐剂量用药,副作用甚少(表 268-2)。❶第一代鼻内应用的皮质激素如倍氯米松和布他奈德的疗效与第二代制品如氟替卡松及糠酸莫米松相当,但第二代制品的系统性生物利用率(systemic bioavailability)较低,故发生系统效应的可能性较小。实验性鼻变应原刺激时,可使早期鼻反应释出的组胺量减少 75%,变应原阳性反应阈量则可提高。规律性应用,即能抑制速发型和后期鼻反应。最大治疗效果可快至 3~5 日内出现。皮质

激素兼具缩血管和抗炎作用,包括抑制介质释出和炎症细胞趋化。鼻内局部应用激素,比色甘酸和某些第2代抗组胺药更为有效,季节性变应性鼻炎并有季节性变应性哮喘者,还可使季节性哮喘症状减轻。这些药物现在都有水驱和氟利昂(Freon)驱制品。应用氟利昂制品而苦于黏膜干燥、结痂或鼻出血的病人,可用水剂。鼻用激素偶有发生鼻中隔穿孔的报道,可能是加压雾化不当,损伤鼻中隔所致。用药数年后,亦未发现黏膜萎缩。用药前如未注意清除鼻中黏液及其他碎屑,可使治疗失败。先以盐水喷雾或清洗,更易清除。

局部(鼻)应用皮质激素或抗组胺药能控制打喷嚏、鼻溢和刺痒,但对鼻塞可能收效不足(表268-3)。口服含减充血剂伪麻黄碱(pseudoephedrine)的抗组胺药可使疗效增益。[1]但由于这些药物可能引起心悸,失眠和激惹,加剧青光眼,引起尿潴留,故须慎用,单胺氧化酶治疗者尤须禁忌。鼻减充血剂喷雾不作推荐,因为用药5~7日后,即可发生快速免疫(tachyphylaxia)而使鼻充血反弹。此外,持续用药还可引起药物性鼻炎(rhinitis medimentosa)。

第一代 $H_1$ 受体阻滞剂对20%病例有镇静和其他中枢神经系统作用,并可发生口干和尿踌躇(urinary hesitancy)。还能发生智能和运动方面的不良影响(包括驾车)。较新第二代抗组胺药亲脂性较低,越过血脑屏障的可能性较小,故镇静作用较低。有些第二代 $H_1$ 抗组胺药,能抑制肥大细胞释放介质和炎症细胞的活动与功能,同时伴有哮喘时亦可受益,也许即以此故。同样,用于哮喘治疗的白三烯受体拮抗剂与抗组胺药治疗变应性鼻炎可能有累加作用。尚无证据表明抗组胺药能发生药物耐受性。因此由一种抗组胺药调换另一种抗组胺药的作法,实无裨益。临床研究也不支持 $H_1$ 和 $H_2$ 拮抗剂联合应用治疗变应性鼻炎。

色甘酸(cromolyn)抑制肥大细胞脱粒及介质释出,还有其他抗炎作用,它是非处方药,预计要接触变应原前应用,既能抑制速发型又能抑制后期鼻反应。治疗变应性鼻炎,疗效与抗组胺药相当,但须多次用药,须经2~6周,才能充分收效。本品无副作用。

异丙托溴铵(ipratropium bromide)是阿托品同类药,鼻内应用可使鼻溢减少。但对喷嚏和鼻塞无阻断作用,故多用于以鼻溢为主的非变应性鼻炎。

## 变应原免疫疗法

变应原免疫疗法即皮下注射已由皮试(或RAST)和病史分别证明为致敏及引起症状的变应原(浓度递增)。如药物疗法和回避免疫原未能解除症状,或药物治疗的副作用难以承受,或费用不菲而效益有限,即应考虑免疫疗法。对照研究证明:大剂量免疫疗法治疗变应性鼻炎,能有效解除变应性鼻炎症状。[2]症状为常年性、常年性症状并有季节性加剧或有体质性症状(如严重疲惫)的病人以及伴有鼻窦炎、变应性结膜炎或哮喘的病人,都应高度考虑免疫疗法。但实施此疗法很费时间,并有发生过敏反应的风险,特别是由未经适当培训的保健人员实施时。

变应原免疫疗法封闭速发和迟发鼻反应。现在还不清楚究竟以何机制解除症状,但它能使变应原特异性IgG增高,变应原特异性IgE减低,减少变应原诱发的介质释出,减少嗜酸性粒细胞趋化,并似能促使细胞因子向Th 1变应原反应时的格局发展。

## 新疗法

由于细胞因子介导变应性炎症,因此下调(down-regulation)促炎性细胞因子IL-1,IL-4,IL-5,IL-15,TNF-α,或上调(upregulation)抗炎性细胞因子IL-10,IL-12,干扰素-γ的治疗方法是合理的。现正以抗IL-4和IL-1受体拮抗剂进行临床试验。单克隆抗IgE治疗也在研究中。

## A级论证文献

❶Corren J,Harris AG,Aaronson D,et al. Efficacy and safety of loratadin plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. J Allergy Clin Immunol,1997,100:781-788.
氯雷他定加伪麻黄碱治疗季节性变应性鼻炎及哮喘的安全和有效性。

❷Weiner JM,Abramson MJ,Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral $H_1$ receptor antagonists in allergic rhinitis:A systematic review of randomized controlled trials. BMJ,1998,317:1624-1629.

鼻内应用皮质激素与 $H_1$ 受体拮抗剂口服治疗变应性鼻炎的随机对照试验系统评述。
❸Durham SR, Walker SM, Varga E-V, et al. Long term efficacy of grass pollen immunotherapy. N Engl J Med, 1999, 341: 468 – 475.
禾本科植物花粉免疫疗法的长期功效。

## 推荐阅读

Casiano RR. Treatment of acute and chronic rhinosinusitis. Semin Respir Infect, 2000, 15: 216 – 226.
有关急、慢性鼻窦炎治疗的优秀评述，主要反映本文作者（耳鼻喉科专家）的观点。
Christodoulopoulos P, Cameron L, Durham S. et al. Molecular pathology of allergic disease: Upper airway disease. J Allergy Clin Immunotherapy, 2000, 105: 211 – 223.
上呼吸道变应病的分子病理学评述，对变应病的病理生理论述甚详。
Corren J. Allergic rhinitis: Treating the adult. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105: S610 – S615.
成人变应性鼻炎的治疗。
Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111: S520 – S529.
鼻炎和鼻窦炎综述。
Weber RW. Immunotherapy with allergens. JAMA, 1997, 278: 1881 – 1887.
变应原免疫疗法治疗变应性呼吸道疾病的依据和作用机制。

（王贤才，郭累甫 译；曾汉英，袁 铿，吕媛媛 校）

# 第269章 荨麻疹和血管性水肿

Michael M. Frank

荨麻疹(urticaria)是指暂时出现的瘙痒、潮红,阜起的风团或匐行疹,周围常环以红斑区。通常见于躯干和四肢,掌、跖则可幸免,但实际上可见于任何表皮及黏膜表面。风团(wheals)据认为是毛细血管后小静脉血浆渗液对皮下皮内的局部渗漏所致。多数病例的局限性肿胀区都有血流增多,致使周围发红。施压时损害发白,即反映这一内在病理机制。荨麻疹的出现,一般认为大多是正在发生速发型变态反应(immediate hypersensitivity reaction)。

血管性水肿(angioedema)的液体外渗情况亦相似,只是渗漏波及更深的真皮和真皮下部位。由于它发生在皮肤较深结构,故为结实的非凹陷性水肿,边缘常不清晰。荨麻疹几皆伴有瘙痒,显示感受伤害的神经受到刺激,但血管性水肿则未必伴有瘙痒。与它型水肿不同,血管性水肿也不常发生在低垂部位,而常见于唇、舌、眼睑、生殖器或手足等处,但亦可见于表皮和黏膜表面的任何部位。发病的短暂性,是确定荨麻疹和血管性水肿的要点,二者都常于数分钟至数小时内出现并发展至高峰,以后经数小时至数日而消失。

## 发病率和流行态势

一般以持续时间不到6周,人为界定为荨麻疹或血管性水肿的急性发作。持续时间更长时,即视为慢性。急性荨麻疹和血管性水肿,是临床极为常见的情况,任何时段内,群体中都有多达10%~20%的人发生此症。急性发作可见于任何年龄,也是儿童时期最常见的形式。任何年龄、性别、种族、职业和季节皆可发生。慢性荨麻疹或血管性水肿亦可见于任何年龄,但以青年人发生居多。

荨麻疹的症状一般更为突出,故比血管性水肿更易识别,患者常以此症状前来就诊。约50%病例就诊时既有荨麻疹又有血管性水肿,约40%病例只有荨麻疹,约10%病例只有血管性水肿。虽然多数病人的损害都能自行消失,或在 $H_1$ 抗组胺药治疗下迅速收效,但也有少数病例持续多年。据报道,慢性荨麻疹和血管性水肿病人,75%症状已持续1年以上,50%已历5年以上,20%已长达数十年。有时这些症状给病人带来极大痛苦。这是一种殊途同归的病变,始发刺激多种多样,最终发病途径实同,本病的天然历程就能反映引发因素的多样性。

## 发病机制和病理

荨麻疹或血管性水肿是小血管扩张和局部毛细血管后小静脉血浆渗漏造成的。这样的渗漏,可以由多种刺激实验造成。皮肤肥大细胞脱粒(degranulation),据认为是本病的最常见病因。肥大细胞在皮下组织和真皮内甚易见到,血管周围分布更多。常用组织病理学染料对肥大细胞染色甚差,故须特殊染色技术,才能窥悉。种类繁多的刺激中,经任何一种刺激活化,即可使肥大细胞脱粒,数秒钟内,颗粒中预成介质(如组胺)即可释出,使毛细血管通透性增加。在活化信号作用下,还能合成各种介质,提高毛细血管通透性,包括前列腺素、羟基二十碳四烯酸(hydroxyeicosatetraenoic acids, HETEs)、白(细胞)三烯 $B_4$,$C_4$,$D_2$ 和血小板活化因子(PAF)等。在适当刺激下,还能合成和释出细胞调节因子(如细胞因子IL-4,IL-5,IL-6,TNF-α 等),而不是由细胞脱粒释出预成介质,这些细胞因子能调控损害内其他细胞的活动。各种活化因子上调各种细胞黏附分子(cellular adhesion molecules),促使免疫和炎症细胞迁移,从而形成持续时间更长的损害。

**表 269-1**

**荨麻疹和血管性水肿的分类**

**Ⅰ. 对已知因素的过敏**
- A. 药物反应
- B. 食物及食品添加剂
- C. 吸入和接触变应原

**Ⅱ. 可能为免疫复合物所致**
- A. 胶原病
- B. 内分泌病(甲状腺病)
- C. 血清病
- D. 输血性
- E. 恶性损害(肿瘤抗原所致)
- F. 感染性因素
- G. 荨麻疹性血管炎

**Ⅲ. 物理性荨麻疹**
- A. 皮肤划痕征
- B. 家族性和获得性冷性荨麻疹
- C. 局限性热性荨麻疹
- D. 运动诱发性过敏反应
- E. 胆碱能性荨麻疹
- F. 迟发性压迫性荨麻疹或血管性水种
- G. 家族性和获得性震动性血管性水肿
- H. 日光性荨麻疹
- I. 水源性荨麻疹

**Ⅳ. 色素性荨麻疹和系统性肥大细胞病**

**Ⅴ. 慢性荨麻疹和血管性水肿**

**Ⅵ. 已明确的补体相关病变**
- A. 遗传性血管性水肿
- B. 获得性 C1 抑制剂缺乏
- C. Ⅲ型遗传性血管性水肿
- D. 补体因子 1 缺乏

**Ⅶ. 血管紧张素转化酶抑制剂和 IL-2 所致血管性水肿**

很多刺激都能促使肥大细胞脱颗粒。也许最重要的是与肥大细胞膜结合的 IgE 抗体与特异抗原的相互作用。肥大细胞表面有对 IgE 高亲和性受体(FcεRI),组织中肥大细胞常有 IgE 抗体包被(来自血浆)。IgE 抗体及其特异性多价抗原与 IgE 受体交联(cross-links)的相互作用,是抗原促使细胞活化引起脱颗粒的必需步骤,实际上,任何能与 IgE 受体交联的物质,都能促使细胞脱颗粒,包括对 IgE 受体的 IgG 自体抗体(讨论见后)。此外,还有来自血浆各种介质分子的肽类,也能与它们在肥大细胞上的特异受体相互作用,促使肥大细胞脱颗粒。如由补体蛋白活化衍生的肽类包括 C3a、C4a 和 C5a 以及 C2 小片段等,都能诱导肥大细胞脱颗粒。同样,激肽生成系统蛋白活化和分解所生肽类如缓激肽,神经肽类如 P 物质,以及 PAF 的生成等,也都能促使肥大细胞脱颗粒。白三烯(leukotrienes)最初就是因其在测试系统中诱导迟发性平滑肌收缩的作用而被发现的,号称"过敏反应慢释放物"(slow releasing substance of anaphylaxis)。循环中单核细胞和中性粒细胞的尚未完全阐明的产物,也能使肥大细胞脱颗粒。不仅如此,很多因素(包括肥大细胞产物)都能促使中性和单核细胞释出毒性产物,注射时也能产生典型荨麻疹性损害。

变应反应者皮内注射致敏抗原,引起速发型过敏反应,可使肥大细胞迅速脱颗粒,立即出现风团和潮红反应,以后逐渐消退。很多人于 4 ~6 小时后出现局部炎症和肿胀加重的"后期"反应。此时活检可见中性粒细胞聚集在炎症区,还有一些淋巴细胞和嗜酸性粒细胞。引起后期反应的因素尚未尽悉,但近来发现肥大细胞被激发后数小时,即有趋化性细胞因子产生,后期炎症可能就是这些因子造成的。

认识这些实验现象,有助于对急性和慢性荨麻疹或血管性水肿病人活检所见的理解。病变虽可为慢性,但单个损害一般都为时短暂,持续数小时至数日。活检可见皮下水肿突出,表皮突(钉突)(rete pegs)低平,真皮乳突增宽,胶原纤维亦可肿胀。皮肤中组胺含量增高,有些研究证明皮肤肥大细胞数也比正常人为多。荨麻疹患者甚至未受累皮区,组胺含量也比正常人皮肤要高。损害活检可见肥大细胞脱颗粒,慢性荨麻疹病人血管周围有轻度单核性炎症细胞浸润,包括淋巴细胞(主要为 $CD4^+$ 辅助性 T 细胞)、嗜碱性粒细胞和少许单核 - 巨噬细胞。嗜酸性粒细胞亦可增多。物理性荨麻疹病人,活检时中性和嗜酸性粒细胞常比慢性荨麻疹或血管性水肿病人为多。少数有典型荨麻疹损害的病人,可见到典型白细胞破碎性血管炎(leukocytoclastic vasculitis),而后者据称与 IgG 抗 C1q 自体抗体的生成有关,故应诊断为血管炎,病人亦应列入另一诊断和治疗组。

荨麻疹或血管性水肿的病因见表 269-1。但已报道的病例系列中,大多病因不明。在几项大宗报道中,所有病例的约 70%,在排除其他荨麻疹性综合征后,都被列为特发性。据信急性荨麻疹或血管性水肿病因大多都是对药物、食物,其次是吸入物的过敏反应,因为能被确定的病因,通常都不外这 3 类致敏物。青霉素仍是与急性荨麻疹有关的最常见药物,阿司匹林和其他非类固醇抗炎药(NSAID)偶亦可使荨麻疹加剧,可能是由于对前列腺素合成的抑制;另如利尿剂、放射线造影剂、食品添加剂、磺胺药和肌肉弛缓剂

等,也都可与急性荨麻疹有关。阿片类能直接促使肥大细胞释放组胺,引起荨麻疹损害。食物中,坚果、乳品、蛋类、巧克力、柑橘类、西红柿、鱼、贝类和食物色素等,都有引起急性荨麻疹的记载。虽然如此,考虑到抗原种类繁多,包括食品添加剂、药物、食品和食品污染等,都可成为个别病人的病因,而诱发荨麻疹所需抗原数量又极小,因此确定病原因素实非易事。很多病人病变已转为慢性,因此要求病人以记日记的方式,确定与发作有关的特定食品或商品。如仍未能确定引发因素,可试用严格的限制性剔除食谱,食品只限米饭和煮小羊肉,试行数周,看看剔除引发因素后,能否使发作中止。但失败者仍大有人在。

有些临床情况常以荨麻疹或血管性水肿为表现症状,如活动性系统性红斑狼疮和血清病患者发生由免疫复合物介导的反应时,即可有荨麻疹性损害出没,这类病人据信是循环中免疫复合物激活介质通路,而有激肽及补体衍生物过敏毒素(anaphylatoxins)产生。

各种自体抗体都可与抗原相互作用而引起荨麻疹反应。报道提示慢性荨麻疹病人中,多达40%都有针对IgE Fc受体1α链的IgG自体抗体。该受体是肥大细胞和嗜酸性粒细胞上4链分子,与IgE结合的亲和性很高,从而可能导致变应性发作。多价抗原与细胞结合的IgE相互作用,促使介质释出。高亲和性IgE受体的IgG自体抗体似能因补体作用而强化,据信能在无变态反应发生时,促使受体聚集,释出介质。少数病人也有IgG型抗IgE抗体,这种自体抗体也能与IgE结合的受体形成交联,促使有IgE包被的肥大细胞释出介质。在很多研究中,甲状腺自体抗体也与荨麻疹有关,可能是由于有些病人很易产生多种自体抗体。如有些研究指出慢性荨麻疹病人中,有抗甲状腺球蛋白或抗微粒体抗体的人多达30%。患者皆处于甲状腺功能亢进或减退状态。同样,输血和输入新鲜冷冻血浆(FFP),亦可因血浆中抗体遭遇宿主抗原,或宿主循环中抗体与血制品中抗原结合而与荨麻疹损害有关,估计是一种与肿瘤抗原反应的抗体所致。与某些感染性因素(特别是病毒)有关的荨麻疹,显然也是出于同样机制,即感染性因素上或其释出的抗原与病人产生的抗体结合,引起荨麻疹。甲型和乙型肝炎及Epstein-Barr病毒感染时的早期抗体反应,常引起荨麻疹。近来有几份螺杆菌感染引起抗原释出而造成慢性荨麻疹的珍稀案例报道。但这些报告尚须为对照研究所证实。真菌(如白色念珠菌)抗原偶亦可致荨麻疹和血管性水肿。但因观察病例甚少,因此现在对慢性荨麻疹或血管性水肿即以制真菌素(nystatin)治疗,仍欠稳妥,除非念珠菌抗原与过敏反应的关系已被确认无误。寄生虫病美国虽已罕见,但很多寄生虫病有时亦与荨麻疹或血管性水肿有关,而不一定都有嗜酸性粒细胞增多。荨麻疹或血管性水肿的存在,也许是反映对寄生虫抗原的速发型过敏反应。

荨麻疹伴有骨痛和淋巴结病,即**Schnitzler综合征**。患者IgE水平常大为增高,提示正在发生免疫反应,但此征病因现仍未详。

## 物理性荨麻疹和血管性水肿

检查慢性复发性荨麻疹或血管性水肿病人时,物理性因素的考虑甚为重要,因为一项大系列分析指出:所有慢性荨麻疹或血管性水肿病例中,16%是物理性荨麻疹或血管性水肿。有些病例可以作出高度特异性诊断,清晰确定引发因素,从而使病人学会如何防止发作,而且可能还有特异性治疗提供。要他们开单列出这些荨麻疹或血管性水肿病因,似乎是轻而易举的事,不会疏漏,实际上并非如此,仍须通过周密的病史来确认这些因素。患者往往要经历多年才能作出准确诊断。物理性荨麻疹通常是由一已知物理因素引起荨麻疹或血管性水肿的。如因接触冷或热、体温增高、受压、震动、特定波长紫外线甚至只是皮肤上的水分,即可发生反应。有些病例的反应据信是IgE介导的,因为患者血清可以被动转移此症给未患此症的人。但有些病例的病因仍未明了。

### 症状性皮肤划痕征

群体中多达2%~5%的人有皮肤划痕征(dermatographism),皮肤划线后发白,不出2~5分钟即可出现红肿线条。少数人皮肤划痕征相当严重而有症状发生,有些病人的症状可以通过血浆被动转移给正常接受者,提示IgE抗体可能以某种方式起到作用。这些病人以$H_1$和$H_2$抗组胺药治疗一般皆可收效。

### 冷性荨麻疹

冷性荨麻疹(cold urticaria)病人在受寒时发生荨麻疹或血管性水肿,潜入冷水游泳池时,可能发生低血压。仔细检查发现这些病人遇寒即有肥大细胞脱颗粒和组胺释出。接触寒冷后如再使组织受热,肥大

细胞脱颗粒可能更为加剧。把冰块(方冰)在皮肤上放置5分钟,取除后可见皮肤出现块形发白,以后该区出现水肿,周围因局部充血而发红。发作期间血中组胺和肿瘤坏死因子水平皆增高。有些病人能把这种敏感性被动转移给正常人皮肤。有人认为接触寒冷时,皮肤某些抗原发生的构象改变(conformational change),可与特异性IgE自体抗体结合,从而促使肥大细胞脱颗粒。这类病人一般皆以赛庚啶(cyproheptadine)治疗,有时还加用羟嗪(hydroxyzine)。很多与病态球蛋白如冷沉球蛋白(cryoglobulins)、冷沉纤维蛋白原(cryofibrinogen)有关的疾病,也有冷性荨麻疹报道。但这些病变与冷凝素的存在无关。有内在病因的冷性荨麻疹,治疗基础病变是不可或缺的内容。

有些病人的病情表现不够典型,即虽有典型荨麻疹症状,但方冰试验阴性。个别病人遇冷能发生皮肤划痕征,有些病人由运动诱发的荨麻疹,只在遇寒时出现。还有少数家族型冷性荨麻疹,以常染色体显性方式遗传,患者受冷9~18小时后,发生荨麻疹性损害。但此症不能通过血浆被动转移,病因亦未详。

## 胆碱能性或广泛性热性荨麻疹

这类病人在所有慢性荨麻疹患者中约占4%,特征为运动出汗或热水淋浴后,上身和两臂出现有剧痒的小(数毫米)风团,基底发红。损害只在深部体温增高时出现。一般认为是供应皮肤血管的副交感神经系统释出乙酰胆碱和神经肽(如血管活性肠肽),促使介质释出。尚未发现IgE介导反应的证据。支持此说的现象是:有些(30%~50%)病人皮内注射乙酰甲胆碱(methacholine)后,除可见到一系列局部星形损害外,还有典型荨麻疹性损害。阿托品虽能抑制皮肤试验,但不能成功治疗此病。羟嗪治疗,一般都极有效。还有部分病人受热后发生大的荨麻疹性损害,而非典型胆碱能性荨麻疹性损害。这些病人常不发生运动性荨麻疹,但羟嗪治疗收效亦较差。

皮肤局部受热2~5分钟后,有发生局限性热性荨麻疹和风团潮红反应的报道。

## 运动性荨麻疹变态反应

患者在持续1~3小时的运动开始后5~30分钟,出现荨麻疹性损害。重型病例可致变态反应。此症一般见于青年人。有时症状与胆碱能性荨麻疹不易鉴别,但他们不会在深部体温增高(如热浴)时发生荨麻疹,抗组胺治疗收效亦差。运动前服用β激动剂或肥大细胞稳定剂(如色甘酸),可能防止发作。

## 压迫性荨麻疹

人体受压部位(如衣着过紧时)常有荨麻疹性损害出现,原因不详。有些病人发现身体受压4~6小时后,即有荨麻疹性损害出现。如长时坐硬椅,可在臀部发生荨麻疹性损害,或在长时间站立后,足部出现血管性水肿或荨麻疹。肩部放一时宽布带,终端加重15磅,20分钟后亦可发生荨麻疹性损害。还可伴有系统性反应,周身不适甚至发热。对此抗组胺药收效常不满意。抗组胺药治疗荨麻疹有效,但对系统性中毒症状无效。受累最重的病人,可能须隔日服用糖皮质激素,以求得部分缓解。NSAID一般无效。

同样,有些病人可因局部震动而发生荨麻疹性损害。一般是在上肢放置振荡器或涡动调拌器5分钟诱导的,荨麻疹可在1~5分钟内出现。

## 日光性荨麻疹

患者通常在接触日光后不久即有荨麻疹反应,还可按日光波长再为分类。波长280~320 nm(1型)和400~500 nm(4型)诱使发作的病人,一般可借血清被动转移给正常受体,提示有IgE依赖性机制存在。400 nm诱发的6型病例,有些有红细胞生成性原卟啉症(erythropoietic protoporphyria)。玻璃能吸收波长320 nm以下的光线,故波长<320 nm照射可致荨麻疹的病例,玻璃窗即可提供防范。氧化锌及二氧化钛(titanium dioxide)虽能阻断一切光透射,但敷药发白,有碍观瞻。致红斑带日光谱UVB,波长290~320 nm,含对氨基苯甲酸(PABA)的遮光剂即能吸收此光波,有时可收良效。但不能由PABA遮光剂得到防护的,也大有人在。含丁基甲氧乙苯甲酰甲烷(butyl methoxydibenzoyl methane)或对酞啶二樟磺酸(terephthalylidene dicamphor sulfonic acid)的遮光剂,吸收紫外线A区光波,对这类病人可能更有助益。

还有很多类型的光敏性,一一列出恐不胜其烦。涉及范围包括代谢异常(红细胞生成性卟啉病)(代谢产物吸收光能,引起的化学改变即有毒性作用),光毒反应(局限于皮肤组织内的药物接触适当波长的光线后,直接损伤组织),和光变态反应(皮肤致敏

药物经日光照射引起变态反应)等。很多病例的光能是被药物中的复杂环状结构吸收的,以后释放光子和电子,致使局部产生毒性产物如单态氧(singlet oxygen)、过氧化氢、氯胺等。对此临床医师应一一鉴定病因,清除致病因素。

### 水源性荨麻疹

这些病人的皮肤遇水后2~30分钟内即有荨麻疹反应,一般是在盆浴或淋浴期间发现的,甚至微温的水也能发生。多数病例可能是对水中的添加剂(如氯)高度敏感,但也有少数病例,据报道是对蒸馏水发生荨麻疹反应。

## 慢性荨麻疹或血管性水肿

从现有资料看来,慢性荨麻疹或血管性水肿显然是很多因素引起的,病原鉴定可能很难甚至几无可能。未能查到荨麻疹病因的患者,可能仍须给予治疗。通常首选治疗药物是 $H_1$ 抗组胺药。一些代表性治疗药物本章前已列出,慢性病患者,投予大剂量羟嗪和赛庚啶,常能收效。●这些药物使人困倦思睡,因此初用时可能难以充分耐受,但坚持用药困倦思睡的情况就会过去。最好是把剂量增加至持续思睡的程度,再将剂量稍作削减。常常见到这种情形:患者声言用药无效,实际是他们未正确服用这些药物。近几年来,已有很多应用更为方便而镇静作用较小的抗组胺药推出,对照研究证明对慢性荨麻疹或血管性水肿有效;它们是非索非那定(fexofenadine),氯雷他定(loratadine),西替利嗪(cetirizine)。●如未充分收效,可在 $H_1$ 抑制剂之外,加用 $H_2$ 抑制剂。白三烯拮抗剂优于安慰剂已从有限试验中得到证明。个别病人还有受惠于其他药物的报道,如多塞平(doxepin)(有抗 $H_1$ 和 $H_2$ 作用的三环抗抑郁剂)、硝苯地平(nifedipine)(钙通道阻滞剂)、酮替芬(ketotifen)(此药已证明对物理性荨麻疹有效)。近来报道很多病例环孢素(cyclosporin)治疗有效。●如以上药物皆无效验,可能即须试用一个疗程的糖皮质激素。通常以泼尼松(prednisone)开始,每日20 mg,分次服用,1周后,改为每日1剂,并迅速抽减 为隔日用药,至达隔日服药1剂。剂量应抽减至只有轻微症状的最低有效量。经过1个疗程的糖皮质激素治疗,患者常能保持很长时间的缓解。但以后或在抽减激素期间,病情亦可复发。

## 鉴别诊断

这是一些多因素疾病,在瘙痒性风团或局限性硬实浮肿清晰可见的发作期间,荨麻疹或血管性水肿的诊断一般当无问题。但由于很多因素都能引起这些损害,因此需要大量检测工作,以阐明此病性质,提出特异治疗。初步检查时,有些是必须关注的内容。如有固定(而非一过性)皮疹史或有烧灼、青紫或疱疹性损害,应及早活检。同样,如有发热或系统症候如关节痛、肺症状、腹痛等,亦须深入追查。特发性慢性荨麻疹病人,血沉、白细胞计数及分类等一般都是正常的,故应作这些检查。必要时,还须检测抗核抗体(ANA)、嗜异抗体、梅毒血清学试验(STS)、类风湿因子水平、冷沉球蛋白、冷沉纤维蛋白原、冷溶血素、C4和C1抑制水平等,以利内在病因的追查。治疗收效不佳和不典型病例,显然需作活检。荨麻疹性血管炎病人,应按内在血管炎治疗。

## 治疗

有关抗组胺药和糖皮质激素的应用,另见各有关病变,慢性荨麻疹或血管性水肿中亦有陈述。肾上腺素可用于荨麻疹或血管性水肿的急性处理。此时可用其1:1000稀释液0.2~0.3 mL皮下注射,半小时后可再重复,如此2~3次,至使症状控制。但对某些病人(如严重心血管病患者),肾上腺素显属禁忌。长效肾上腺素制剂如肾上腺素油剂(Sus-Phrine)亦可选用。

## 色素性荨麻疹和系统性肥大细胞病

色素性荨麻疹(urticaria pigmentosa)的特征是皮内有肥大细胞浸润质块局部聚集(第280章),外观可能像是雀斑,但是作为浸润性损害,它是隆起的,还可有些发红。抚摸时可能出现风疹块(Darier 征)。系统性肥大细胞病(systemic mastocytosis)时,其他脏器特别是骨髓和胃肠道也有肥大细胞聚集。虽然有

## 推荐阅读

Bork K, Barnstedt S-E, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal Cl inhibitor activity in women. Lancet, 2000, 356: 213 – 217.

Cl 抑制物正常的妇女发生的遗传性血管性水肿，本文是有关 3 型遗传性血管性水肿的第一份报告。

Gonzalez E, Gonzaleaz S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses and sunscreens. J Am Acad Dermatol, 1996, 35: 871 – 885.

有关光敏性的全面评述，包括药物光敏，特发性光皮病和遮光剂等。

Kaplan AP. Chronic urticaria and angioedema (clinical practice). N Engl J Med, 2002, 346: 175 – 179.

复习文献，讨论慢性荨麻疹和血管性水肿的诊断要点。

Konton-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, et al. Physical urticaria: Classification and diagnostic guidelines. Allergy, 1997, 52: 504 – 513.

物理性荨麻疹的分类和诊断原则。

Kozol MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, et al. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. J Am Acad Dermatol, 2003, 48: 409 – 416.

物理性和慢性荨麻疹及血管性水肿的实验室检查与诊断。

Lee CW, Shelfer AL. Primary acquired cold urticaria. Allergy Asthma Proc, 2003, 24: 9 – 12.

原发性获得性冷荨麻疹的临床表现、发生机制、诊断和治疗综述。

Ortonne JP. Chronic idiopathic urticaria for the generalist. Eur J Intern Med, 2003, 14: 148 – 157.

对一般内科医师适用的慢性特发性荨麻疹治疗综述，包括每日 1 次、无镇静作用的地雷他定疗法。

Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, et al. Chronic urticaria: A role for newer immunomodulatory drugs? Am J Clin Dermatol, 2003, 4: 297 – 305.

慢性荨麻疹的治疗评述，治疗选项中，包括免疫调节剂的讨论。

（王贵才，郭聚甫 译；曾汉英，龙宝光，吕媛媛 校）

病例似为遗传性,有些则表现为获得性病变。有些恶性损害如淋巴肉瘤、白血病、淋巴瘤、副蛋白血症(paraproteinemia)等患者,有可使血清中 C1 活化和 C1 抑制物活力枯竭的循环或细胞因子发生。还有少数病人,循环中免疫复合物促使补体链大量激活,消耗 C1 抑制物,出现 HAE 样临床征象。这些罕见病例近来报道最多的可能是产生对 C1 抑制物的单克隆或多克隆自体抗体,使其活力受到破坏。临床上这些病例与 HAE 无从区别,但实验室检查则甚独特。所有这些病人的 C1、C4 和 C2 功能皆大为减低,而 HAE 病人 C1 水平常为正常。这些病人血浆 C1 抑制物抗原水平虽可正常,但 C1 抑制物功能则已明显减低。治疗应着重于基础病变的治疗(如有可能)。有些病人以达那唑或其他合成激素治疗有效。数例有抗 C1 抑制物自体抗体的病例,以糖皮质激素治疗有效;另有数例经胞毒治疗收效。还有一份报告指出纤溶酶抑制剂治疗抗 C1 抑制物抗体,比雄激素疗效为优。

近来报道一类病人,有典型 HAE 症状,但 C1 抑制物和补体功能都正常,称为 3 型 HAE。像 HAE 一样,也以常染色体显性性状出现,但似为雌激素依赖性,只见于妇女。像 HAE 一样,雌激素治疗可使病情恶化,有些病人妊娠期间病变加重。有些病例达那唑治疗有效。本病的病理生理现仍未详。

## I 因子缺乏

I 因子是补体活化途径中调控蛋白之一,少数病例此蛋白遗传性缺乏,而使 C3 持续处于活化和裂解状态,产生过敏毒素 C3a 可能还有 C5a。体外试验这些裂解肽能诱导肥大细胞脱颗粒,引起慢性荨麻疹,如输注 I 因子即可消失。此型荨麻疹一般都较轻,抗组胺剂有对症治疗效果。

## 血管紧张素转化酶抑制剂和 IL-2 所致血管性水肿

血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂治疗数小时至 1 周后(此后亦可发生,但更少),可能出现血管性水肿而危及生命。这些病人的 C1 抑制物功能一般都是正常的。ACE 在缓激肽(bradykinin)和神经肽 P 物质降解中起重要作用,而这些介质可能在血管性水肿的发生中起重要作用。治疗为停用 ACE 抑制剂,酌情选用抗组胺药及肾上腺素。近来报道 1 例先天性 ACE 缺乏病人,成年后以上呼吸道复发性血管性水肿出现,充分说明此酶在水肿介质正常代谢中的重要作用。还须注意是否尚有其他这样的病人存在。还已注意到:为治疗癌症而系统输注 IL-2 后,可能出现系统性毛细血管渗漏即血管性水肿。据报道这种细胞因子能使补体和激肽生成通路都被激活,还能激活 T 细胞,有人还认为,这些活化细胞能直接伤害内皮细胞。

A 级论证文献


❶Breneman DL. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. Ann Pharmacother, 1996, 30: 1075 – 1079.
西替利嗪与羟嗪治疗慢性特发性荨麻疹与安慰剂的比较。

❷Finn AF Jr, Kaplan AP, Fretwell R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol, 1999, 103: 1071 – 1078.
非索非那定治疗慢性特发性荨麻疹的双盲安慰剂对照试验。

❸Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol, 2000, 143: 365 – 372.
环孢素治疗慢性特发性荨麻疹的随机双盲研究。

❹Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. N Engl J Med, 1996, 334: 1630 – 1634.
报告以纯净抑制剂蛋白治疗遗传性血管性水肿,其他疗法亦有复习。

❺Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, et al. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. N Engl J Med, 1976, 111: 208 – 215.
达那唑治疗遗传性血管性水肿,临床和生化改变的恢复。

些病人可以急性或慢性荨麻疹出现，但终属罕见，系统性组胺毒性症候、胃肠病及骨髓或骨破坏的相关病变则较常见。

## 遗传性血管性水肿

遗传性血管性水肿（HAE）临床以发作性非凹陷性硬实水肿出现，通常累及肢体，但亦可见于体表任何部位（包括生殖器区）。黏膜表面亦可受累，患者常因胃肠道黏膜下肿胀而发生剧烈腹痛。少数情况下，发作可能累及气道，导致气道梗阻和窒息。此病虽为偶发性，但约半数病例可因外伤（特别是伴有局部受压时）而引起发作，半数病例反映情绪激动时发作明显增多。约1/3病例反映发作初起时，有边缘性红斑样皮疹出现，患者常描述为皮肤上的非隆起、非瘙痒性环形损害。通常在1.5日内，发作可呈进行性加剧，以后再经类似时间消退，但发作持续时间可能延长，肿胀部位亦可移动。

此症虽相对罕见（发生率约1:10 000），但因致死性并发症发生率高，而其发病机制在各种血管性水肿中又是了解最多的，多数病例都能提供适当治疗，因此受到充分关注。此病的存在，与血浆一种调节蛋白（C1抑制剂）水平低下或功能失常有关。该蛋白控制补体活化以及激肽生成、纤维蛋白溶解和内在凝血通路。毛细血管渗漏的确切病因现仍未详，据信是补体活化和激肽生成介质途径中形成的一种肽引起的。HAE为常染色体显性遗传，患者子女中，约半数受累，男女发生率相等。常染色体显性遗传，反映11号染色体上，C1抑制剂有一个正常和一个异常基因存在。异常基因可无基因产物（85%病例；1型），或编码的蛋白无功能（15%病例；2型）。

儿童时期HAE常甚轻，至青春期发展较重。引起发作的因素，尚无所知。C1抑制物活力与病情轻重并无直接关系。还有过这样的报道：患者缺陷可能生而即有，但病情发作始于70高龄。诊断须凭C1抑制物抗原水平（1型）或功能（所有病例）低下，补体蛋白C4和（或）C2水平减低。C1抑制剂抑制由补体经典通路激活的C1功能。C1抑制物是与被抑制底物结合而发挥作用的，对此一个正常基因的产物是不足以控制介质活化的。C1活化，使连锁反应中的下面两个蛋白C4和C2分解。在C1抑制物相对缺乏情况下，活化的C1功能失去调控，致使C4和C2继续裂解。故发作期间，循环中C4和C2水平都是减低的，非发作期水平亦常减低。有趣的是，由于还有其他调控蛋白存在，因此最常检测的补体蛋白C3水平都是正常的。也许由于这些病人经常都有补体活化，因此处于免疫调节失常的境地，表现为自身免疫病的发生率高于正常，包括内分泌病、肉芽肿性肠病、关节炎、系统性红斑狼疮等。

这类病人的血管性水肿发作时，作为治疗速发型变态反应所致荨麻疹和血管性水肿主药的肾上腺素、抗组胺药和糖皮质激素等，收效皆差。但急性发作时，仍须应用肾上腺素，气道可用1:1000消旋肾上腺素雾化吸入，另以1:1000肾上腺素0.2～0.3 mL皮下注射，20～30分钟1次，共3次。发作极早期应用肾上腺素，常使病情有所改善。还可由抗组胺药得到镇静。病人常以为发作终止与静脉注射FFP，补充所失抑制物有关；但少数患者注射FFP后，水肿更为加剧，也许是得到的介质底物增多所致，因此不宜以FFP治疗危及生命的喉水肿。此时应在手术室作鼻气管插管，同时按气管切开术作好准备。FFP可用于非紧急情况时，如手术前防止发作。FFP常用量为2单位，虽系人为界定，但已广泛采用，并已证明有效。

已有充分证据提示：输注纯净C1抑制物，能使发作终止，疗效切实可靠；但美国尚无此物供应。● HAE的短期治疗和急性发作的治疗一般虽不满意，但长期治疗是非常成功的。一切乙酰化人造雄激素都能收效，可使C1抑制物水平增高，有时可达正常水平，血清C4和C2亦可正常，症状大为缓解。少数病例此药治疗无效，或因药物毒性，改用纤溶酶（plasmin）抑制剂如ε-氨基己酸（ε-aminocaproic acid），亦可收效。这些药物临床应用较难，毒性比雄激素大。作用机制不详，但知补体活化程度并无改变，因为血清C2和C4水平仍是减低的。所有这些药物，所需剂量个体差异极大，当以能控制症状的最低有效量为准。妇女常以达那唑（danazol）（200～600 mg/d）或司坦唑stanozdol（2～6 mg/d）治疗；二者都是阻抑雄激素（Synthetic androgens）。雄性化副作用极微。●男子则常用价格较低而雄性化作用较强的甲基睾酮（10～30 mg/d口服）。由于其他情况而应用的药物，很多都能使HAE发作加重，次数增多，主要如雌激素（常用于避孕剂）和用于降压的血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂。

## 其他遗传性血管性水肿样综合征

现已发现很多有典型HAE症状的综合征，有些

# 第270章
# 系统性过敏反应

Lawrence B. Schwartz

## 定义

系统性过敏反应(systemic anaphylaxis)是肥大细胞受激分泌介质引起的系统性反应。虽然任何脏器系统中的肥大细胞(mast cells)都能涉及,但从激发分布来说,主要靶器官包括心血管、皮肤、呼吸和胃肠等系统,也是肥大细胞分布最多的部位。所谓**过敏**和**类过敏性**(anaphylactoid),意在区分两种不同情况,前者是指过敏原(allergen)和IgE激活肥大细胞引起的经典性速发过敏反应(classical immediate hypersensitivity),后者则是另由旁路(alternative pathway)激活肥大细胞。虽然过敏和类过敏反应时肥大细胞释放的介质有很大重合性,因此急性治疗二者是相似的,但分析它们在病因上的不同,可能会影响到为防止今后发作而施加的治疗措施上。

除肥大细胞外,其他细胞肯定也会参与系统性过敏反应,特别是有抗原特异性IgE配置的细胞。嗜碱性粒细胞(basophils)像肥大细胞一样,也有大量对IgE和FcεRI有高亲和性的受体结构性表达,通过这条途径被激活时,也会在数分钟内释出介质。另如嗜酸性粒细胞(eosinophils),单核细胞(monocytes),抗原呈递细胞(antigen-presenting cells),上皮细胞(epithelial cells)等,也能被诱导来表达这些受体,从而影响到过敏反应的轻重、性状和持续时间。有些过敏反应是否完全由这些细胞中的某一或某些类型引起的,而未涉及肥大细胞,理论上可能,但仍有争议。

## 诱发因素

IgE依赖性肥大细胞活化大多发生在局部,引起的也是局部病变。如过敏性结膜炎,过敏性鼻炎,过敏性哮喘等,一般都是过敏原与敏感者相关黏膜表面相互作用发生的。系统性过敏时估计过敏原(或非变应原强化剂)必须是系统分布,才能使远处肥大细胞被激活。因此肠外途径应用变应原时最易发生,口服、吸入以及皮肤或眼直接接触时发生概率较小。位于血管周围的肥大细胞,对系统性血管反应的影响应该是最大的,虽然局部释出的大量介质从理论上说,也能进入循环,影响远隔部位。因此青霉素静脉注射比口服更易引起严重过敏反应。不过过敏反应时活化肥大细胞的确切分布情况现仍未详。

### 变应原

引起系统性过敏反应的最常见过敏原是药物(如青霉素),昆虫毒液,食物,造影剂,过敏原免疫治疗注射,胶乳,自体抗原等。大多数过敏原都是蛋白或糖蛋白,能起完全过敏原作用,而大多数药物都只是半抗原(haptens),与循环、组织或细胞上的自体蛋白共价结合,所成复合物即可充当多价过敏原。多价性(multivalency)的重要性在于IgE在细胞表面的交联(cross-linking),至少能把两个FcεRI分子拉到一起,再把活化信号输入细胞。单价抗原则不是活化交联,而是阻断交联,从而抑制活化。

接触过敏原,要先致敏(sensitization),才能引起速发型过敏反应。接触过敏原促使抗原加工(antigen processing),并向Th细胞呈递,从而促使过敏原特异性B细胞类别切换转为IgE,切换可在1~2周内完成。因此第一次接触过敏原时不会发生过敏,以后再次接触则可发生。

### IgE依赖性激发剂

大多数非IgE依赖性外源物都不需经过抗原加

工，首次接触时就能促使肥大细胞活化。这些外源物如放射造影剂，麻醉剂（包括可待因、吗啡），万古霉素等。反应轻重决定于剂量，用药速度，个人敏感性的差异等。就放射造影剂而言，低离子强度介质比高离子强度介质引起系统反应的可能性小。万古霉素（vancomycin）引起的肥大细胞活化事件，即所谓红人综合征（red man's syndrome），通常是发生荨麻疹而不累及心血管系统，减低用药速率一般即可防止。

内源性肥大细胞激活物有神经肽如P物质，神经激肽A（neurokinin A）和降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide），以及补体过敏毒素C3a和C5a等。肥大细胞活化度是否足以引起系统性过敏反应，是不是就决定于体内这些肽类的分泌或生成量，仍待证实。举例说，血透析病人因血透膜污染所致过敏性休克样综合征，是与补体活化有关，但并未发现肥大细胞活化。

阿司匹林过敏可以呼吸也可以心血管反应出现。呼吸道反应包括支气管痉挛，鼻充血，鼻溢，还可超出呼吸道而引起痉挛性腹痛，水泻，荨麻疹等。也能发生临床症候与过敏原所致系统性过敏相同的心血管反应。这样的反应多数病例看来都是药物（而非IgE）引起的，敏感者可对任何一种环氧合酶（COX）抑制剂发生反应。虽然COX抑制剂（即非类固醇抗炎药）可使花生四烯酸（arachidonic acid）代谢物转入脂氧合酶通路，但尚未提出以此作为肥大细胞活化机制。COX-2选择性抑制剂对阿司匹林敏感性哮喘病人似较安全，但尚未在对阿司匹林敏感的过敏者中作过充分检测。只对这类药物中的一种过敏较为少见，这是针对药物中特定化学结构作用的IgE所致。

## 自身免疫

有些病人是以过敏反应的自行发作前来就诊的。这些病人中，有些可能是物理性荨麻疹的延伸，即在运动或寒冷的刺激下发生。孕酮（progesterone）诱导的过敏已被充分证明，常在月经即将来潮时发生，幸不多见。有些病例是在无明显刺激的情况下发生的。有些慢性荨麻疹病人，已知与针对FcεRI的IgG和IgM抗体或IgE有关。据认为这些人肥大细胞表面的补体活化和补体过敏毒素的产生，与FcεRI介导的活化有协同作用。这样的机制可以说明这些荨麻疹反应何以好发于皮肤，因为补体过敏毒素是作用于皮肤而不是肺衍生的肥大细胞。与自身免疫相似的改变可能激活血管壁中的肥大细胞，引起过敏反应，但是这样的系统过敏发生机制仍待证实。

## 流行病学

分析系统性过敏反应年发生率和有此风险者中的患病率，面临诊断不够准确的困扰。美国每年死于系统性过敏反应的约1500～2000人，非致死性病例要多得多，估计美国人口中约0.2%有此经历。进一步分析提示有发生这种反应风险的人可能达300万～4300万（也就是美国人口的1%～15%）。多数病例都是药物反应引起的，其中以β-内酰胺抗生素和放射线造影剂引起的居多。病因药物名单很长，而且还在不断增加。全麻期间发生系统性过敏反应的频率是约1:3500，最常见的致敏药物是肌肉弛缓剂、胶乳和诱导剂等3类。食物和昆虫叮螫所致死亡每年各约百例。食物中，最常引起过敏的是花生和坚果，贝类、牛乳、蛋类、大豆和小麦所致者稍少。不过像药物一样，在这方面涉及的食品名单也很长。可能引起过敏反应的昆虫，主要是蜜蜂，野蜂，大黄蜂，鲜黄色胡蜂（yellow jackets），马蜂，火蚁等。胶乳（latex）所致过敏的病例数虽少，但仍不容忽视，特别是早年作过多次手术，如脊柱裂（spina bifida）和先天性尿路畸形病人。据美国食品药品管理局（FDA）统计，5年中收集到的由胶乳所致过敏共约1100例，死亡15人。

## 病理生理

肥大细胞参与先天性和获得性免疫。它们从骨髓中的祖细胞在外周组织中的发育，主要是在干细胞因子即酪氨酸激酶（tyrosine kinase）受体配基（称为"Kit"）影响下进行的，肥大细胞配置有变应原特异性IgE，能被多价变应原激活，它们在肥大细胞表面与IgE和相关FcεRI分子交联。这在宿主防御某些寄生虫中可能起到重要作用，引起强烈IgE反应。啮齿动物实验提示肥大细胞也能直接被某些细菌产物激活，分泌能征集中性粒细胞的介质。这样的反应可以限制细菌播散，直至有更强烈的获得性免疫反应发生。内源肽如P物质和降钙素基因相关肽激活肥大细胞，能影响一些基础生物反应，如创口愈合和血管新生等。现在还不清楚，肥大细胞在这些生物和免疫过程中，是否也能起到重要而非重合性作用。但是它

们在速发型过敏反应中起到的核的作用是很明显的。

肥大细胞释出的介质有储存在分泌颗粒中的预成分子,也有由花生四烯酸产生的新产物,还有一系列细胞分子和趋化素。由组氨酸经组氨酸脱羧酶(histidin decarboxylase)作用形成的组胺,是人类肥大细胞和人类嗜碱性粒细胞所有颗粒中都有贮存的唯一一种生物胺。每个细胞中约含组胺1~5 pg。正常血浆中组胺水平为1~10 nM。皮肤、肺和肠中肥大细胞浓度正常范围在10万~200万/mL,肥大细胞脱颗粒后局部组胺浓度理论上可达100 μM,而分泌颗粒内组胺浓度据测算可达100 mM。

肥大细胞和嗜碱性粒细胞释出的组胺自由扩散,并与$H_1$、$H_2$、$H_3$、$H_4$受体相互作用。内皮细胞和平滑肌细胞上以及中枢神经系统(CNS)中,都有$H_1$受体发现。系统性过敏反应时的很多症候,都是由于支气管和胃肠平滑肌收缩,血管平滑肌弛缓,以及毛细血管后小静脉通透性增加等原因,而这些都是部分由于组胺作用于$H_1$受体推动的。在CNS中,$H_1$受体阻滞似可使人思睡。有此研究者设想很多病人在过敏反应初发时都有的大难临头感觉,与CNS中组胺浓度过高有关。$H_2$受体在胃壁细胞,在炎症细胞、支气管上皮、内皮和CNS中要少些。系统性过敏时胃酸产生增多,虽是暂时性的,但如组胺水平长期增高,就可能有临床意义,如系统性肥大细胞病(systemic mastocytosis)时即有此情形。$H_2$受体兴奋时的抗炎和可能产生的CNS作用似都有限。$H_3$和$H_4$受体是组胺受体中研究最少的,刺激$H_3$和$H_4$受体,可使胃运动活力增加,胃酸生成增多,对炎症也有调制作用。组胺从肥大细胞和嗜碱性粒细胞释出后,很快代谢为甲基组胺和吲哚乙酸(indoleacetic acid)。

前列腺素$D_2$($PGD_2$)是活化肥大细胞分泌的由COX催化的花生四烯酸主要产物,但嗜碱性粒细胞不产此物。$PGD_2$与G蛋白耦联受体$CRTH_2$和DP结合。COX-1和COX-2都与肥大细胞产生的$PGD_2$有关。因此具有双效作用的COX抑制剂,可能比过敏反应时对$PGD_2$的选择性阻断作用更好,反应可能包括低血压,支气管痉挛,血小板聚集抑制等。

白三烯$C_4$($LTC_4$)由花生四烯酸和谷胱甘肽(glutathione)生成后即由肥大细胞和嗜碱性粒细胞释出,以后首先是由5-脂氧合酶及5-脂氧合酶活化蛋白作用,继以LTC合酶(synthase)作用,使$LTC_4$转化为$LTD_4$和$LTE_4$,它们在细胞外间隙中也有生物活性。这些硫肽白三烯与$CysLT_1$(平滑肌,上皮及内皮细胞,肺巨噬细胞,嗜酸性粒细胞)和$CysLT_2$(内皮和上皮细胞)结合,二者都是G蛋白耦联受体。硫肽白三烯促使支气管收缩,分泌黏液,征集嗜酸性粒细胞,还使血管通透性增加,心脏收缩性能减低,冠状动脉和外周动脉收缩,小静脉扩张。

肥大细胞是肝素蛋白聚糖和蛋白酶如α-类胰蛋白酶(α-tryptase),β-类胰蛋白酶(β-tryptase),糜酶(chymase),肥大细胞羧肽酶(carboxypeptidase)等的唯一或主要来源。像中性粒细胞和单核细胞一样,它们也有组织蛋白酶G(cathepsin G)。但在嗜碱性粒细胞中这些酶相对稀缺。所有肥大细胞分泌颗粒中,都有成熟的β-类胰蛋白酶储存,约占细胞整个蛋白含量的20%,细胞活化脱粒时释出。与此相反,α和β-类胰蛋白酶的前体形式则是在肥大细胞静息时自动分泌的。其他蛋白酶都见于肥大细胞的亚群中。只有类胰蛋白酶的肥大细胞称为$MC_T$,是肺和小肠黏膜中肥大细胞的主要类型。拥有所有蛋白酶的肥大细胞,称为$MC_{TC}$细胞,皮肤、肠黏膜下、结膜和血管壁中肥大细胞多为此型。这些分子在过敏反应的病理生理中起何作用,现仍未详。

细胞因子(TNF-α,IL-4,IL-5,IL-6,IL-13,IL-16,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)和趋化素(IL-8,单核细胞趋化蛋白-1,单核细胞炎症蛋白-1α)是肥大细胞和嗜碱性粒细胞释出的另一类介质。这些具有炎症和血管活性的介质,虽然不是这些类型的细胞选择性产生的,但是可以影响过敏反应的轻重和持续时间。现在已有针对相关细胞因子和趋化素的选择性拮抗剂推出,并对其治疗功效作过测试,预料会对它们在过敏反应发生机制中的作用取得更多了解。

## 诊断和鉴别诊断

系统性过敏反应时,低血压、心率加速、荨麻疹、支气管收缩、喉水肿、腹绞痛、腹泻、濒死感等,可以不同组合出现,都是在刺激后数分钟内发生。发现抗原特异性IgE(致敏)和血清β-类胰蛋白酶水平增高(肥大细胞激活),即可确诊系统性过敏反应。但皮试和体外测定抗原特异性IgE,至少要推迟到突发事件过去2周后,再来进行,以防发生假阴性反应。血压下降后数小时内测得成熟β-类胰蛋白酶水平增高(正常是不能测得的),即高度提示肥大细胞已被激活。由昆虫螫伤诱导的实验性过敏研究证明:血清β-类胰蛋白酶增高度与血压平均降幅极为平行,说明临床病情轻重主要是由肥大细胞激活程度决定的。

但有些病例的所谓过敏症，特别是进食后发生的，并无β-类胰蛋白酶增高。这使人想到：是否还有不涉及肥大细胞活化，而可能是代之以嗜碱性粒细胞活化的过敏机制。测定血浆组胺水平检查过敏也不实用，因为组胺代谢很快。尿中组胺含量只代表肾脏清除前循环中尚未代谢的小部分组胺，而且还受食物中组胺含量和黏膜中产组胺细菌的影响，这些都有碍该项测试的应用。

过敏须与临床表现与此重合的相关病变鉴别。血管迷走性晕厥（vasovagal syncope）有出汗，恶心，低血压，心动过缓等症候，但无荨麻疹。出现潮红（flushing）的病变可能是良性的，与过敏无关，也可能是某些病变如类癌综合征（carcinoid syndrome）和嗜铬细胞瘤（pheochromocytoma）的表现，但前者一般不会伴有荨麻疹和严重低血压，后者可致发作性高血压。诊断这些病变，须测定血清5-羟色胺（serotonin）和尿中5-羟吲哚乙酸、儿茶酚胺（catecholamines）和芳草基扁桃酸（vanillylmandelic acid）。惊恐发作（panic attacks）和声带功能失常与过敏的鉴别可能也非易事，特别是单由病史来看时，而它们也是必须想到的。C1酯酶抑制物缺乏所致遗传性和获得性血管性水肿急性发作时应无瘙痒性荨麻疹，持续时间也比过敏发作长。血透管道污染激活补体引起的休克也有报道，但它不涉及肥大细胞活化。鱼类储存不佳所产组胺，吃进后5～90分钟发生的鱼毒病（scombroidosis），有潮红、心悸、头痛和胃肠症状。病情经历数小时，时间长短和轻重决定于吃进的组胺量。$H_1$和$H_2$受体抗组胺药治疗一般有效，有时须用肾上腺素和静脉输液。急性血清病、遗传性细胞激活综合征（genetic cell activation syndrome），内毒素性脓毒性休克和超抗原性中毒性休克（syperantigen-mediated toxic shock syndrome）等都应有发热，而过敏反应应无热度。此外，低血糖症、癫痫发作和原发性心肺事件等，也是过敏反应鉴别诊断时应予考虑的。

有些病例的系统性过敏是与另一病变偕发的，举例来说，一位65岁男子蜂蜇后出现头晕、气短，血压下降并有荨麻疹，皮下注射肾上腺素治疗有效，但此后又诉胸部压迫感，心电图显示为下壁心肌梗死。经查血清β-类胰蛋白酶和心肌酶皆增高，说明过敏和心肌梗死都已发生。

系统性肥大细胞病是过敏症鉴别诊断时要考虑的重要病变。成人肥大细胞祖细胞Kit基因的体细胞活化突变，可使体内肥大细胞大量增多。此症在儿童时可能自行消失，也许是没有这种活化突变所致。肥大细胞过多的病人，更易发生过敏症，而过敏症也可作为系统性肥大细胞病的症候出现。举例来说，昆虫蜇伤所致过敏时，如无毒液特异性IgE，就应想到系统性肥大细胞病的可能。诊断系统性肥大细胞病可能须在疑为色素性荨麻疹处作皮肤活检，骨髓活检肥大细胞染色（抗类胰蛋白酶免疫组化染色最敏感），检查骨髓表面表达CD2和CD25的肥大细胞，以及非急性期血清类胰蛋白酶总量（成熟+未成熟α-和β-类胰蛋白酶）等试验。

## 预防和治疗

系统性过敏的急性期治疗首先要注意的是气道通畅、血压和心脏状态。为此可能须作插管、气管切开、扩容、升压等处置。最重要的是肾上腺素皮下或肌肉注射，成人0.2～0.5 mg，儿童0.01 mg/kg（极量0.5 mg），必要时10～15分钟重复1次；以上处置在急性过敏反应期间，愈早愈好。肾上腺素改善血管张力，提高血管通透性，从而矫治低血压和组织水肿。但是肾上腺素的好处也须与它对老人和某些病变的不利影响结合考虑，这些疾病如脑血管病，冠心病，高血压，糖尿病，甲状腺功能亢进，心肌病，窄角青光眼等，在这些情况下，肾上腺素可能引发心肌梗死，脑卒中，肺水肿等。再者，服用β-阻滞剂的病人，对肾上腺素可能有抗性；此时可用升血糖素（1 mg静注，以每小时1～5 mg速率输注）。给氧可用鼻管。肠外应用$H_1$受体和$H_2$受体抗组胺剂，前者如苯海拉明（diphenhydramine）1～2 mg/kg，极量50 mg；后者如雷尼替丁（ranitidine）300 mg，静脉注射（5分钟注入），以治疗或防止急性过敏时某些症候的加剧。泼尼松（20 mg口服）或甲泼尼龙（Solu-Medrol）40 mg静注，可使顽固性和复发性过敏减少，但对急性期病变无何功效。

有过一次过敏反应的病人，再次发生的风险极大。因此这些人应戴医疗警示镯，学会应用肾上腺素（如EpiPen），应随身携带此药。还要建议患者勿用β-阻滞剂和ACE抑制剂，因为二者都可使过敏反应时的病情加剧，β-阻滞剂显然还会干扰β-增效剂的治疗。屡发过敏反应的人，预防性应用$H_1$和$H_2$受体抗组胺药有利。白三烯拮抗剂和COX抑制剂理论上可使疗效增加，但都还未作过系统研究。此外，处理困难的屡发性过敏反应还可考虑环孢素（3～5 mg/kg），因为体外试验本品能抑制肥大细胞活化。糖皮质激素不能抑制实验性肥大细胞活化，因此对多

数复发性过敏症病人不会有何功效。

特定过敏综合征治疗上还须另作考虑。变应性病人对花生过敏,在以特异性人源化单克隆抗体(humanized monoclonal antibody)治疗后,过敏量可由半个花生减至约9个花生。[1]昆虫毒液过敏可用免疫疗法选择性治疗。先用泼尼松和 $H_1$、$H_2$ 受体抗组胺剂,能防止放射线造影剂反应或使之减轻。对青霉素过敏的病人,一般都不可用β-内酰胺抗生素,但如使用这类抗生素至关重要(如青霉素治疗神经梅毒),可作脱敏(desensitized)处理。但脱敏只是暂时的,一旦药物清除,过敏还会恢复。孕酮诱导的过敏反应,促黄体素释放激素类似物路布诺(Lupron)或卵巢切除术(oophorectomy)可能有效。系统性肥大细胞病患者除预防性药物疗法外,还须回避肥大细胞激动剂如可待因,吗啡,万古霉素等。食物、阿司匹林和胶乳敏感的病人,要注意防止激发物。有可能发生 IgE 和非 IgE 性过敏的人,预料今后也会有比现行疗法更有效和更持久的脱敏疗法推出。

## A 级论证文献

[1] Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. N Engl J Med, 2003, 348: 986 – 993.
本文证明抗 IgE 疗法对花生过敏反应有效,可使致敏阈提高。

## 推荐阅读

Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. J Allerg Clin Immunol, 2002, 109: 114 – 118.
作者等的研究证明 C5a 在慢性荨麻疹时有增加嗜碱性粒细胞释出 IgG 依赖性组胺的作用。

Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: An investigation into its epidemiology. Arch Intern Med, 2001, 161: 15 – 21.
美国过敏症流行病学调查,分析美国涉危此症的人数。

Schwartz LE. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. Leuk Res, 2001, 25: 553 – 562.
血清类胰蛋白酶测定在临床系统性肥大细胞病及其相关血液病中的应用。

Valent P, Horney HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: A consensus proposal. Leukemia Res, 2001, 25: 603 – 625.
系统性肥大细胞病是发生过敏反应的危险因素,本文讨论肥大细胞病的诊断条件和分类。

(王贯才 译;王小磊,吕媛媛 校)

# 第 271 章

# 昆虫蜇伤的变态反应

Lawrence M. Lichtenstein

膜翅目(order *Hymenoptera*)昆虫蜇伤可使易感者发生严重甚至致命性反应,是很久以来就已为人熟知的。这些反应与毒液中化学物质无关,而是变应性致敏(allergic sensitization)所致。昆虫蜇伤变应性,是近来应用最多的人类变态反应研究模型,从中获得的重要研究成果,已迅速用于临床实践。

## 流行病学

由病史确定的昆虫蜇伤所致速发型变态反应的发生率是3%,但是群体中对昆虫毒液皮试反应阳性的,则在20%以上。其他变应性似不会诱导对昆虫蜇伤的敏感性。发生频度因接触机遇而异,儿童和男子发生较多,好户外活动者发生较多。昆虫蜇伤的系统反应虽很少引起死亡,但反应的发病率、所致恐惧感和生活方式的改变则甚明显。很多人因昆虫蜇伤而发生的长时间非寻常性局部剧烈炎症反应,是出于变应性的影响。像其他变应性一样,这里看来也有遗传因素,因为一个家族中常有多人有此情形。

## 病因

只有膜翅目昆虫真正拥有蜇器,其中重要的二科是蜂(蜜蜂,熊蜂〈bumblebees〉)和黄蜂(桃核蜂〈"黄马褂"〉〈yellow jackets〉,胡蜂〈wasp〉,大黄蜂〈hornets〉)。蜂类有倒刺(barbed stingers),蜇后即留在皮内。桃核蜂是最常见的"凶手",但美国西部地区以蜜蜂肇事居多。美国中南部(特别是得克萨斯一带)多为胡蜂。对昆虫毒液中抗原致敏,多数毒液都有酶活力;这两类昆虫的主要变应原都是磷脂酶 A,但这些变应原相互无交叉反应。

## 发病机制

注射异体蛋白常产生 IgE 和 IgG 特异性抗体。任何叮蜇后都可发生毒液特异性 IgE 抗体,此反应有时持续不到 3 月,有时可能长达 25 年以上。组织中肥大细胞和循环中嗜碱性粒细胞与 IgE 抗体结合而致敏,再次遭遇该变应原时,即可促使变态反应介质释出(第 270 章)。致敏的发生和持续,与遗传及其他尚未洞悉的决定因素有关。人生任何时候都能致敏,甚至是在多次普通叮蜇后发生致敏。造成致敏的叮蜇,所致反应亦无异常处,而且常因间隔过久而淡忘。

致敏嗜碱性粒细胞和肥大细胞释出的广泛性介质(第 270 章),引起很多变态征象。症状何以局限在特异性靶组织上,尚未充分了解。从死亡病例观察到的病理改变包括上气道水肿和梗阻,低血压对脏器的影响等,有时未见相关改变(有关变态反应的讨论详第 270 章)。

大型局部反应为 IgE 依赖性;经历时间长,是针对抗原的所谓晚期反应的特征。反应包括一系列连锁改变,始于肥大细胞的介质释出,而以局部炎症为其发展高峰,涉及很多类型细胞和机制。嗜酸性、嗜碱性和淋巴等细胞以及细胞因子和趋化因子的可能作用现正阐释中。

叮蜇的毒液特异性 IgG 抗体反应常为时短暂,持续不过数月。反复叮蜇(如养蜂者)可使 IgG 抗体增高而不致发生变态反应,经毒液免疫处理的个体也是如此。敏感病人叮蜇后,可由 IgG 抗体的被动转移而获得保护。估计是通过与 IgE 竞相结合变应原性毒液蛋白而取得保护作用的,故称"封闭"(blocking)抗体。

表 271-1

245 例病人症状分析

| 症状 | 百分数 |
| --- | --- |
| 只限皮肤 | 14 |
| 荨麻疹－血管性水肿 | 78 |
| 头昏－低血压 | 61 |
| 呼吸困难－喘鸣 | 53 |
| 咽喉发紧－声嘶 | 40 |
| 意识丧失 | 33 |

## 临床表现

昆虫蜇伤引起的变态反应,有广泛性(系统性)和大型局部反应两种。**系统性叮蜇反应**以第 270 章所述典型变态症候出现,成人最常见症状的发生频率见表 271-1。发生致死性结局的风险,随年龄和某些药物(特别是β-肾上腺素能受体拮抗剂)的应用而增加。无叮蜇变应史者亦可发生致死性变态反应。

系统症状发生迅速,蜇伤后 2～3 分钟内即可出现,偶亦见于 30 分钟以后。数小时后发生的症状(大型局部反应除外),一般与速发型过敏即 IgE 抗体无关。非寻常反应如血管炎、肾病、脑炎及其他神经症候等虽有报道,但因果关系仍未肯定。养蜂者及其家族可因风疹块中粉尘(内含蜂体蛋白)的致敏而发生变应性呼吸症状。

**大型局部反应**发生慢,可能同时伴有早期系统反应。最初 24～48 小时内,硬结区不断增大,以后再以数日时间逐渐消失。反应可能波及极大,致使整个肢体不能活动,也是致敏者重要发病原因。可能见到类似淋巴管炎的红线,并常以此而应用抗生素,虽然并无蜂窝织炎的确切证据。

## 天然历程

昆虫蜇伤变态反应的自然历程尚未尽悉。群体中毒液致敏率前已提及。估计皮试阳性(但无系统反应史)者中,约 20% 会对蜇伤发生反应。变应性已为皮试阳性清晰证明,过去亦有反应史的人,反应情况也有很大差异。近来的研究显示:25%～60% 成人在某些昆虫叮蜇下,将发生系统反应。但儿童虽经重复叮蜇,也只有 8% 发生反应。青春期少年和年轻成人发生率当在二者之间。这种差异也使致敏相关风险的预计更为困难。

虽然很多病人和医生都认为叮蜇的变态反应,会随着一次次的叮蜇而加剧,但实际情况并非如此。多数人每次受蜇时发生的症状都是相似的。易致系统反应的因素是多次叮蜇和叮蜇相隔时间短(相距只有数周)。

随着时间的推移,致敏一般都会减轻以至消失,儿童比成人更易如此。但再次叮蜇也有再次致敏的情况。

## 诊断

急性变态反应,根据典型症状和体征,不难诊断。昆虫蜇伤可能不显。局限性反应如急性胸痛和呼吸困难或晕厥而无荨麻疹时,鉴别诊断可能较难。

皮试即皮内注射浓度稀释至 1～1000 ng/mL 的毒液,现有 5 种类型的毒液,即蜜蜂,桃核蜂,黄蜂,白面黄蜂,马蜂。皮内注射后,如 20 分钟内出现风团直径 >5 mm,红斑 >20 mm,皮试即为阳性。皮试敏感度与临床敏感性并无相关性。系统性叮蜇反应后数月内,皮试几皆为阳性。叮蜇间隔时间较远,敏感性丧失的也较多(与青霉素相关性变态反应的情况相似)。

对蜜蜂毒液的敏感性,与对其他毒液变应性无关,但也有约 10% 病人对蜜蜂和黄蜂毒液都敏感。黄蜂毒液有高度交叉反应性,因此对黄蜂敏感的病人,桃核蜂、胡蜂和白面黄蜂毒液皮试几皆为阳性,实际上他们都只被桃核蜂叮蜇过。这些病人中,约半数对马蜂毒液也有敏感性。极少数人只对一两种黄蜂毒液有变应性。体外放射变应原吸附试验(RAST)抑制试验有助于交叉反应与特异性敏感性的鉴别。这与临床上马蜂皮试阳性的病人有关,因为这种阳性常为交叉反应所致,利用 RAST 抑制技术,即可使病人免于费用极高而实无必要的免疫处理。

## 治疗

变态反应的治疗首选肾上腺素 1:1000 溶液 0.5 mL 皮下注射,必要时每隔 10 分钟重复 1 次,共 2 次,制止症状的发展。抗组胺药和糖皮质激素不能处置

危及生命的紧急症状，但可使皮肤症状减轻，病程缩短；但在急性发作结束前，不应考虑。静注扩容和保持气道通畅的处理，可能需要。少数病人肾上腺素未能收效，可试用α-肾上腺素能药（即去甲肾上腺素）。未经免疫治疗取得保护的患者，都应备有药盒，学会使用已装有1～2剂推荐剂量肾上腺素的注射器材。

几乎所有病人都能成功进行毒液免疫疗法。经过免疫注射者遭受激发性叮蜇后，发生任何系统症状的不到2%，程度都比过去反应要轻。毒液免疫疗法的指征，现在是根据对此病自然历程认识的提高而提出的。有过危及生命的严重反应史者应予治疗。无论成人还是儿童，由单纯皮肤症状发展至危及生命的呼吸或血管反应的，都很少见（<1%）。皮肤反应者如在日常生活中较易遭致叮蜇，或由于种种原因（部位、年龄、心血管病等）难以承受反应的人，应予治疗。有些皮肤反应者是由于免疫治疗的高昂费用和不便而却步的。儿童中只有皮肤症状的远多于成人，因此他们可以听容不治。

直到不久以前，人们才发现毒液皮试不是特异性的，因此一直认为如无阳性毒液皮试或RAST，毒液免疫疗法即应禁忌。现在应对此再作考虑。如皮试阴性，RAST可能有助。但也有少数人尽管皮试和RAST都是阴性，仍有风险。这些人是否需要治疗，须由临床作出决定。由于皮试问题，叮蜇激发的重要性正在增加。非专科医师可能会考虑把病人转给能作此叮蜇试验的专科医师去处理。虽然可能还有其他机制起作用，但促使血清毒液特异性IgG抗体水平增高，仍是毒液免疫疗法保护作用的最重要机制。如<3 mg/mL，发生叮蜇变态反应的风险即随之增高。欧洲很多医院里，病人开始治疗前都先作再叮蜇处理。

建议每周就诊一次共6～8次的快速免疫，比较慢（>20周）方案的免疫效应明显快而强，不良反应也较少；各种毒液的维持量皆为100 μg，每月1次，至少6月，以后每6～8周1次，持续5年。治疗中断3月以上，保护作用就可能削弱到不足程度。有些病人在治疗开始的3～5年中，即在维持疗法期间对毒液失去敏感性。因此应每2年复查1次皮试。5年后病人似可停止治疗，此后虽遭叮蜇，也不致发生严重后果。但反应极重和合并内科情况的病人可能例外。毒液免疫疗法停止后，毒液敏感性还会继续减低，甚至叮蜇后也不致增高。

毒液免疫疗法的不良反应，发生早、晚不一。速发型反应包括一切变态反应症候。治疗初期，约10%～15%病例有系统症状，但须应用肾上腺素者只居其半。应用维持量时，系统反应即很少发生。经过一次系统反应，下次剂量即应减低（可减至50%），以后再逐渐增至100 μg。

大型局部反应发生较多，约50%受治病例至少有过一次这样的反应。诱导期间每100次注射中，约有10次发生这样的反应，以剂量中度（10～50 μg）时发生最多，维持量时即少见得多。大型局部反应并非系统反应的先兆，故无需减量，除非反应极重时。毒液免疫治疗和养蜂者长达30年间的多次叮蜇，皆未发现长期副作用。

## 推荐阅读

Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111: S712 – S719.
特异性免疫疗法可使过敏疾病获得持久缓解。

Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111: S687 – S701.
讨论如何通过临床实验室检查以提高IgE依赖性变态反应的诊断和处理。

（王贤才，郭累甫 译；曾汉英，王小玲，吕媛媛 校）

# 第272章
# 肥大细胞病

Dean D. Metcalfe

肥大细胞病(mastocytosis)是以骨髓、肝、脾、淋巴结、胃肠道和皮肤中肥大细胞异常增多为特征的罕见病。任何年龄皆可发生,男性略多(1.5:1.0)。流行态势不详,家族性发生也不常见。

根据临床表现、病理改变和预后,肥大细胞病可分为4类(表272-1)。皮肤肥大细胞病(cutaneous mastocytosis)和徐缓型系统性肥大细胞病(indolent systemic mastocytosis;ISM)预后最好,其他类型的肥大细胞病则否。ISM常有皮肤受累症候,继而发现为系统性病变。大多数ISM病人肥大细胞数都在逐渐增多,症状也在发展,但在药物治疗下,可使症状缓解,如此度过数十年。系统性肥大细胞病的次常见类型是伴有克隆性非肥大细胞系列的血液病(SM-AHNMD),骨髓和末梢血检查都能发现血液的异常改变。这些病人的预后也决定于伴随的血液病。侵袭性系统性肥大细胞病(ASM),肥大细胞白血病,肥大细胞肉瘤和非皮肥大细胞瘤(extracutaneous mastocytoma)皆罕见,一般都与暴发性改变有关。肥大细胞白血病有它独特的病理和临床表现,可资识别。末梢血涂片可见未成熟肥大细胞。ASM时肥大细胞数迅速增加,有预后不良特征,但还不是另一血液病或肥大细胞性白血病。肥大细胞肉瘤极为罕见,最初是在局部生长,有转移可能。非皮肥大细胞瘤是单灶性非破坏性损害,常见于肺。

## 病因和发病机制

肥大细胞来自骨髓多能干细胞,经血流和淋巴管到达特定部位,在此发育成熟为颗粒丰满的细胞。肥大细胞开赴地点,是由细胞表面黏附分子的连续表达决定的,肥大细胞常见于内皮和上皮基膜、神经和腺体周围。位居内、外环境界面处的组织即皮肤和胃肠道,肥大细胞含量尤多。

肥大细胞数量和分化,由骨髓造血细胞和肥大细胞最后定居处产生的细胞因子调节。肥大细胞生长和分化,须赖*Kit*配基即干细胞因子,并受干扰素-γ的抑制。肥大细胞病患者,已有*Kit*突变并使该受体发生非配基依赖性磷酸化的报道。这些突变最常见的是*Kit*催化功能域的点突变(天冬816缬)。其他遗传多态性(genetic polymorphisms)如白介素-4受体α链Q576R多态性可使疾病表达减轻。

无论促使肥大细胞数增加的病因为何,本病的发生机制主要都是肥大细胞介质生成增多所致,它们既作用于生成处,对远处部位也有影响。肥大细胞介质共有3类,都有生物学效应,即肥大细胞病时的典型征象(表272-2)。

**表272-1**

**世界卫生组织肥大细胞分类**

| |
|---|
| **皮肤肥大细胞病**(CM) |
| 　色素性荨麻疹(UP)或斑丘疹性皮肤肥大细胞病(MPCM) |
| 　　典型UP |
| 　　斑块型 |
| 　　结节型 |
| 　持久性发疹性斑状毛细血管扩张(TMEP) |
| 　弥漫性皮肤肥大细胞病(DCM) |
| 　皮肤孤立性肥大细胞瘤 |
| **缓型系统性肥大细胞病**(ISM) |
| **伴有克隆性非肥大细胞系血液病的系统性肥大细胞病**(SM-AHNMD) |
| **侵袭性系统性肥大细胞病**(ASM) |
| **肥大细胞性白血病**(MCL) |
| **肥大细胞肉瘤**(CMS) |
| **非皮肥大细胞瘤** |

**表 272-2**

**肥大细胞主要产物及其生物学效应**

| 产物 | 效应 |
|---|---|
| **颗粒相关性** | |
| 组胺 | 瘙痒，血管通透性增加，胃分泌亢进，支气管收缩 |
| 肝素 | 局部抗凝 |
| 类胰蛋白酶，糜蛋白酶 | 局部结缔组织降解 |
| **脂类衍生性** | |
| 硫肽白三烯 | 血管通透性增加，支气管收缩，血管收缩（$LTC_4$）；血管通透性增加，支气管收缩，血管舒张（$LTD_4$ 和 $LTE_4$） |
| 前列腺素 $D_2$ | 血管舒张，支气管收缩 |
| 血小板活化因子 | 血管通透性增加，血管舒张，支气管收缩 |
| **细胞因子** | |
| 促炎因子 | 纤维化（TGF-β）；血管内皮活化，恶液质（TNF-α；IL-6），IgE 合成（IL-4） |
| 促生长性 | 集落刺激因子（IL-3），嗜酸性粒细胞增多（IL-5） |

IL = 白介素；LTC = 白三烯；TGF = 转化生长因子；TNF = 肿瘤坏死因子

## 临床表现

各类肥大细胞病的临床表现一般都相似，但有些病人可能以某些类型的病变表现为主。皮肤、胃肠道、肝、脾、淋巴结、骨髓和骨骼系统都可产生明显症状，须予处理。呼吸道和内分泌系统常能幸免。肥大细胞病患者不致发生复发性感染。

肥大细胞病的最常见皮肤症候是色素性荨麻疹（urticaria pigmentosa）（图 272-1）。ISM 患者 90% 以上有之，SM-AHNMD 病人有此症的不到 50%。色素性荨麻疹的损害为散在性红褐色小斑或稍见隆起的丘疹。搔抓或摩擦后，斑周常有风团和红斑出现，即所谓 Darier 征。色素性荨麻疹伴有瘙痒，可因气温改变、皮肤摩擦、热饮料或辛辣食品、饮酒和某些药物而加剧。诊断须由皮肤的典型组织病理学改变证实。孤立性损害**肥大细胞瘤**（mastocytoma）亦确有之，但极罕见。色素性荨麻疹和广泛性皮肤肥大细胞病的幼儿，可能发生大疱性损害。

肥大细胞病患者常有胃肠病。最常见的问题是血浆组胺水平增高所致胃酸分泌过多和由此所致胃炎及消化性溃疡。腹泻、腹痛常见，每 3 位病人中，约有 1 人将继以吸收不良。放射线改变有以下 3 大类：消化性溃疡；黏膜形态改变（如水肿、多发性结节性损害、黏膜皱襞粗糙、多发性息肉等）；还有运动失常。空肠活检的组织病理学改变为绒毛中度变钝，但肥大细胞明显增生也不常见。

肝脾受累在徐缓型系统性肥大细胞病中相对常见，但肝功能检查一般仍正常。最常见的生化改变是碱性磷酸酶增高，须与骨源性碱性磷酸酶增高鉴别，但后者水平亦可增高。肝脾受累的最严重症候是与肝脾纤维化有关的门脉高压和腹水。这些情况似以伴有血液病和 ASM 病人最为常见。

骨髓损害为梭形肥大细胞聚集，并常混有嗜酸性粒细胞和淋巴细胞，浆细胞、组织细胞和成纤维细胞亦偶见（图 272-2）。肥大细胞病患者骨髓穿刺所见肥大细胞常表达 CD2 和 CD25。系统性病变时可有贫血、白细胞减少、血小板减少和嗜酸性粒细胞增多，骨髓肥大细胞浸润可使约 70% 病例发生能由放射线检查看到的骨改变。最常受累的是长骨近端，其次是骨盆、肋骨和颅骨。最常见症状是筋骨痛，约见于 19% ~28% 病例。活动性损害的检查和定位，骨闪烁

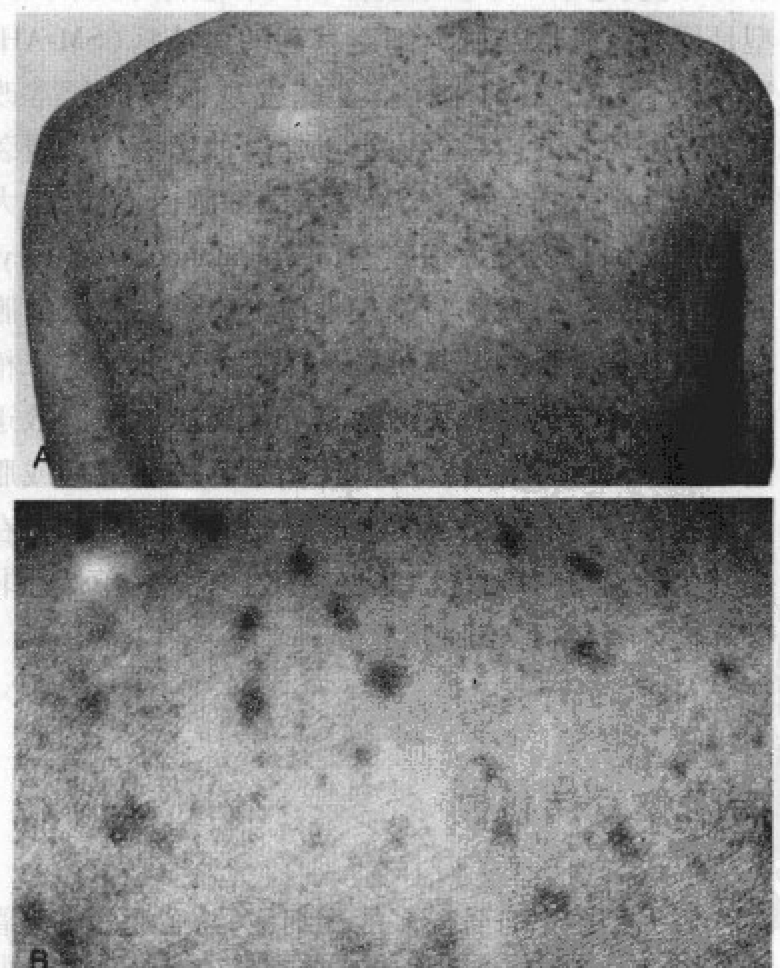


**图 272-1** A，一位徐缓型系统性肥大细胞病患者的色素性荨麻疹。B，色素性荨麻疹近观。

照相(骨扫描)比放射线检查更为敏感。严重及晚期病例还可发生病理骨折。

各类肥大细胞病患者有时还可发生潮红甚至明显变态反应。个别病人的变态反应可能是饮酒、阿司匹林、运动或感染引起的。

神经精神性改变亦有报道,如注意力减低、记忆障碍、激惹等。慢性病可致抑制,但也可能是肥大细胞产物所致。

## 诊断

诊断肥大细胞病除病史外,还须得到临床、生化和放射线检查资料的支持。组织切片上肥大细胞可能疏漏失察,须视所用固定和染色方法而定。对肥大细胞最实用的染料是类胰蛋白酶,经此处理,可以突显肥大细胞的胞质中颗粒。

肥大细胞病患者,大多都有色素性荨麻疹。但诊断须由皮肤活检证实。但也不推荐盲目皮肤活检,因为有些皮肤病包括湿疹等,真皮中肥大细胞数亦可增加。

如无皮肤损害,而病人有以下几种情况之一,也可疑及肥大细胞病:原因不明性溃疡病或吸收不良,放射线检查或$^{99m}$Tc 骨扫描所见改变,肝或脾大,淋巴结病,末梢血象改变,原因不明性潮红或低血压等。血浆或尿中组胺或组胺代谢物、尿中前列腺素 $D_2$ 代谢物、血浆肥大细胞类胰蛋白酶等增高,虽不能据以诊断肥大细胞病,但是可以提高怀疑指数。只是检测这些物质的试验,目前还只限于一些科研单位,不是普遍都有条件检测的。

无皮肤损害的病人如疑为肥大细胞病,应作骨髓活检以利诊断。色素性荨麻疹及广泛性皮肤肥大细胞病患者,如有末梢血液改变、肝脾大或淋巴结病,也须作此检查,以确定是否伴有血液病。其他组织活检如淋巴结、肝、胃肠道黏膜等,亦可反映肥大细胞累及程度,但只在必要时取材送检。

疑为肥大细胞病的患者,应作 24 小时 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)测定,协助排查类癌(carcinoid tumor)。肥大细胞病患者的 5-HIAA 排出量不致增多。特发性变态反应和潮红也是需要考虑的。这些病变时皆无肥大细胞明显增生的组织学征象,非发作期血浆肥大细胞类胰蛋白酶水平也是正常的。

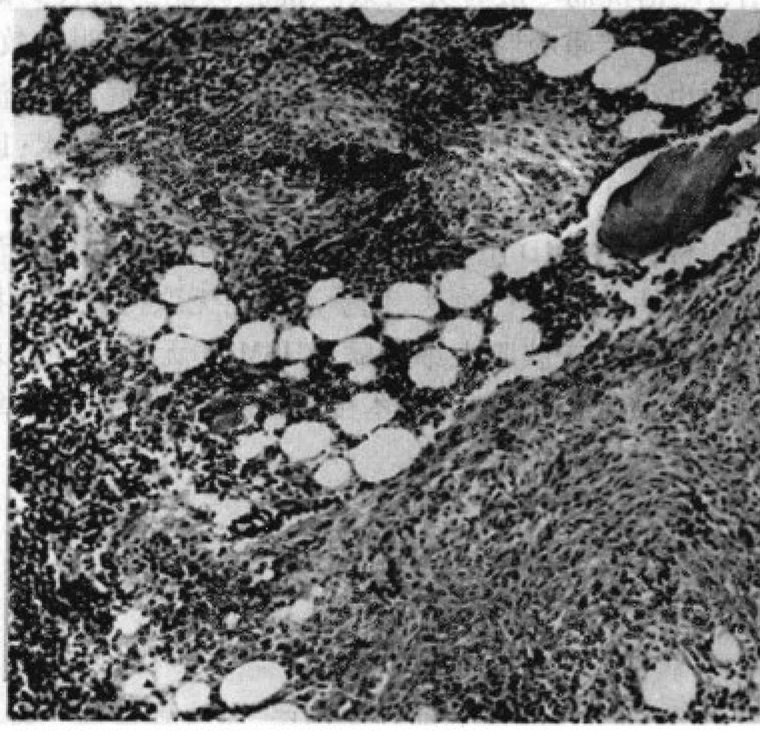


图 272-2 骨髓活检所见典型系统性肥大细胞病损害。注意小梁旁结节性肥大细胞浸润。

## 治疗

各类肥大细胞病的治疗主要目标都是控制肥大细胞介质引起的症候如变态反应、胃肠道绞痛、瘙痒等。$H_1$ 受体拮抗剂如羟嗪、非索非那定(fexofenadine),有助于减轻瘙痒、潮红和心动过速。如仍未取得充分缓解,可再加一种 $H_2$ 拮抗剂如雷尼替丁(ranitidine)或西米替丁(cemitidine)。但很多病人仍诉骨痛、头痛和潮红,部分是由于其他肥大细胞介质未被阻滞。色甘酸钠(cromolym sodium)抑制肥大细胞脱颗粒,对肥大细胞病的治疗可能也有一定作用。肾上腺用于矫治低血压。患者应备有此药,以便自用。如皮下注射肾上腺素尚不足以控制低血压,就应像变态性休克一样严加治疗。屡发系统性低血压的病人,可用 $H_1$ 及 $H_2$ 抗组胺药,以减轻发作程度。严重低血压可能自发,也可能是在昆虫叮蜇或应用放射线造影剂后发生的。鉴于后面这种可能,因此建议肥大细胞病患者造影前先用抗组胺药和糖皮质激素。

治疗胃肠道病,应着重于控制消化性症状、腹泻和吸收不良。胃酸分泌亢进所致消化症状和溃疡形成,可用 $H_2$ 拮抗剂和质子泵抑制剂。腹泻甚难矫

治，$H_2$ 拮抗剂一般皆无功效。抗胆碱能药能收到部分效果。严重吸收不良者，系统性激素已证明有效。腹水也很难治疗。有一例门脉高压病人，经门腔分流(portacaval shunt)矫治收效。另一例渗出性腹水，以系统性激素治疗收效。

SM-AHNMD 患者应按血液系统具体改变进行治疗。肥大细胞性白血病，化学治疗尚无取得缓解的报道。化疗对皮肤肥大细胞病及 ISM 亦无意义。近来有一项研究提示：脾切除术可使预后不良类的肥大细胞病存活率有所改善。

## 预后

各种类别的肥大细胞病预后，应分别评估。有一项研究发现，7 项变数与预后不良高度相关，即体质性症状，贫血，血小板减少，肝功能检查失常，肥大细胞核分叶，骨髓活检时脂肪细胞百分数减低，伴有血液病。其他提示预后不良的征兆还有：无色素性荨麻疹、男性、无皮肤和骨症状、肝脾大、骨放射线像正常等。

皮肤肥大细胞病或孤立性 ISM 是预后最好的一类。孤立性色素性荨麻疹的儿童，成年时至少 50% 获得改善。色素性荨麻疹的成人，一般逐渐发展为系统性疾病，少数转化为 SM-AHNMD。广泛性皮肤肥大细胞病常伴有徐缓型系统性病变。SM-AHNMD 患者病程经过不一，预后决定于血液病的情况。如为肥大细胞性白血病，中位存活时间 <6 月。ASM 病人如不治疗，可望再活 2 ~3 年。但如给予严峻症状治疗，预后似能改善。

## 今后展望

目前在开发小分子量药物上正表现出浓重的兴趣，这些分子的特点是对突变型 Kit 的抑制作用甚于对野型 Kit。适配同胞供体非骨髓消融性骨髓移植(nonmyeloablative matched sibling donor bone marrow transplantation)作为晚期系统性肥大细胞病和濒临骨髓衰竭病人的治疗选项，也已进入临床试验。

推荐阅读


Akin C, Schwartz LB, Kitoh T, et al. Soluble stem cell factor receptor (CD117) and IL-2 receptor (CD25) level in the plasma of patients with mastocytosis: relationships to disease severity and bone marrow pathology. Blood, 2000, 96: 1267 - 1273.

肥大细胞病人血浆可溶性干细胞因子受体(CD117)和 IL-2 受体(CD25)水平及其与病变轻重和骨髓病理改变相关性的研究，证明 sKit 和 sCD25 是病情轻重的标志。

Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to ST1571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enigmatic site mutations show different sensitivity profiles than wild type kinases and those with regulatory type mutations. Blood, 2002, 99: 1741 - 1744.

本文作者的研究证明激酶抑制物对激酶域有活化变性的 Kit 未必能起到有效抑制作用。

Metcalfe DD, Akin C. Mastocytosis: Molecular mechanisms and clinical disease heterogeneity. Leuk Res, 2001, 25: 577 - 582.

有关 Kit 突变及其与肥大细胞病发生机制和诊断相关性的详尽复习。

Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. Leuk Res, 2003, 27: 635 - 641.

总结肥大细胞病多种变异型现有治疗选项，并为各项疗法治疗效验提出评估尺度。

Valent P, Horney H-P, Li C, et al. Mastocytosis. In Jaffee ES, Harris NL, Stein H, Varderman JW (eds): World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics in Tumours of Haematopoietic and lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press, 2001, pp 291 - 302.

说明世卫组织对肥大细胞病的分类及分类具体条件。

Worobee AS, Akin C, Scott LM, et al. Mastocytosis complicating pregnancy. Obstet Gynecol, 2000, 95: 391 - 395.

肥大细胞病合并妊娠(包括对家属的考虑)。


(王贤才，郭跟甫译；曾汉英，魏荔，吕媛媛 校)

［Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ］
书名＝西氏内科学　第２２版　中
作者＝（美）Ｌｅｅ　Ｇｏｌｄｍａｎ主编
页数＝２４７２
出版社＝世界图书出版西安公司
出版日期＝２００９．０１
ＳＳ号＝１２４８２９７３
ＤＸ号＝０００００７５５７３２４
简介＝
ｕｒｌ＝ｈｔｔｐ：／／ｂｏｏｋ２．ｄｕｘｉｕ．ｃｏｍ／ｂｏｏｋＤｅｔａｉｌ．ｊｓｐ？ｄｘＮｕｍｂｅｒ＝０００００７５５７３２４＆ｄ＝６Ｄ０６２５ＢＣＥ５Ｄ４８２６２４０ＤＥ９７３ＡＡＥ８０１Ｃ０５＆ｆｅｎｌｅｉ＝１６０８＆ｓｗ＝%ＣＥ%Ｆ７%ＣＡ%ＣＦ%Ｃ４%ＤＡ%ＢＦ%Ｃ６%Ｄ１%Ａ７%Ｂ５%ＤＡ２２%Ｂ０%Ｅ６